

Enfermedades Infecciosas



Coordinador

Mario Fernández Ruiz

Autores

Mario Fernández Ruiz

Roxana González Mazarío

Francisco López-Medrano Pérez

Director de la obra

Fernando de Teresa Galván

Índice

01. Bacterias. Características generales. Métodos diagnósticos en microbiología	1	06. Infecciones del tracto respiratorio	45
1.1. Estructura de la célula bacteriana	2	6.1. Resfriado común	46
1.2. Genética bacteriana	5	6.2. Faringoamigdalitis agudas y otras infecciones de la cavidad bucal	46
1.3. Diagnóstico microbiológico	5	6.3. Difteria	47
02. Antibióticos	9	6.4. Otras infecciones de vías respiratorias	48
2.1. Generalidades	10	6.5. Neumonías y absceso pulmonar	48
2.2. Antibióticos β -lactámicos	11	07. Tuberculosis	57
2.3. Glucopéptidos y lipoglucopeptidos	16	7.1. Etiología	58
2.4. Aminoglucósidos	17	7.2. Patogenia e historia natural	58
2.5. Macrólidos y macrocíclicos	18	7.3. Diagnóstico	59
2.6. Lincosamidas	19	7.4. Manifestaciones clínicas	60
2.7. Anfenicoles	20	7.5. Tratamiento	64
2.8. Tetraciclinas y gliciliclinas	20	08. Infecciones del tracto digestivo y del abdomen	69
2.9. Sulfamidas	21	8.1. Características generales de las enterobacterias	70
2.10. Quinolonas	22	8.2. Diarrea	70
2.11. Rifamicinas	22	8.3. Peritonitis y absceso intraabdominal	75
2.12. Nitroimidazoles	23	09. Infecciones de partes blandas. Infecciones por mordeduras y arañazos	77
2.13. Oxazolidinonas. Lipopéptidos	24	9.1. Celulitis	78
2.14. Fosfomicina	24	9.2. Fascitis necrotizante	78
2.15. Polimixinas	24	9.3. Gangrena gaseosa	79
03. Fiebre y fiebre de origen desconocido	27	9.4. Infecciones por mordeduras y arañazos de animales	80
3.1. Fisiopatología de la fiebre	28	9.5. Infecciones por mordedura humana	80
3.2. Fiebre de origen desconocido	28	10. Infecciones del sistema nervioso	83
04. Bacteriemias y sepsis. Infección nosocomial	31	10.1. Meningitis	84
4.1. Bacteriemias y sepsis	32	10.2. Encefalitis por virus herpes simple	88
4.2. Infección nosocomial	34	10.3. Absceso cerebral	88
05. Endocarditis infecciosa	37	10.4. Tétanos	89
5.1. Etiología	38	10.5. Botulismo	89
5.2. Patogenia	38	10.6. Rabia	90
5.3. Manifestaciones clínicas	39		
5.4. Diagnóstico	41		
5.5. Tratamiento	42		
5.6. Profilaxis	43		



11. Infecciones de transmisión sexual 91	16. Enfermedades por virus 119
11.1. Infección gonocócica 92	16.1. Características generales de los virus 120
11.2. <i>Chlamydia trachomatis</i> 93	16.2. Fármacos antivirales 120
11.3. Sífilis 93	16.3. Virus ADN 121
11.4. Chancro blando o chancroide 95	16.4. Virus ARN 125
11.5. Herpes simple genital 96	
11.6. Otras infecciones de transmisión sexual 96	
12. Infecciones y profesiones 97	17. Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana 131
12.1. Borreliosis de Lyme 98	17.1. Virología 132
12.2. Leptospirosis 99	17.2. Epidemiología y transmisión 132
12.3. Carbunco 100	17.3. Células diana del VIH 133
12.4. Tularemia 101	17.4. Diagnóstico 134
12.5. Erisipeloide 101	17.5. Historia natural de la infección VIH 135
12.6. Peste 101	17.6. Clasificación de la infección VIH 136
13. Inmunodeficiencias e infecciones 103	17.7. Primoinfección clínica (síndrome retroviral agudo) 136
13.1. Déficit de inmunidad humoral 104	17.8. Linfadenopatía generalizada persistente 136
13.2. Déficit de inmunidad celular 105	17.9. Infecciones oportunistas 137
13.3. Déficit de factores del sistema del complemento 105	17.10. Afectación neurológica 142
13.4. Alteración de la fagocitosis 105	17.11. Neoplasias asociadas a la infección por VIH 142
13.5. Neutropenia 106	17.12. Dermatosis asociadas a la infección por VIH 143
13.6. Déficit combinado de varios sistemas inmunitarios 108	17.13. Tratamiento 143
13.7. Receptor de trasplante de órgano sólido o de progenitores hematopoyéticos 108	
13.8. Usuario de drogas por vía parenteral 108	
14. <i>Brucella</i>, <i>Nocardia</i> y <i>Actinomyces</i> 111	18. Infecciones por hongos 149
14.1. Brucelosis o fiebre de Malta 112	18.1. Generalidades 150
14.2. Nocardiosis 112	18.2. Fármacos antifúngicos 150
14.3. Actinomicosis 113	18.3. Infecciones fúngicas cutáneas y superficiales 151
15. Enfermedades por <i>Rickettsias</i> y microorganismos históricamente relacionados 115	18.4. Infecciones fúngicas subcutáneas 151
15.1. Taxonomía 116	18.5. Infecciones fúngicas sistémicas de distribución regional 152
15.2. Fiebres manchadas y fiebres tíficas 116	18.6. Infecciones fúngicas oportunistas 152
15.3. Erliquiosis humanas 117	
15.4. Fiebre Q 117	
15.5. Infecciones por <i>Bartonella</i> 118	

19. Infecciones por parásitos	157
19.1. Taxonomía	158
19.2. Fármacos antiparasitarios	158
19.3. Paludismo	159
19.4. Leishmaniasis visceral	161
19.5. Giardiasis	162
19.6. Amebiasis	163
19.7. Tripanosomiasis	163
19.8. Babesiosis	164
19.9. Teniasis	164
19.10. Ascaridiasis	164
19.11. Oxiuriasis o enterobiasis	165
19.12. Estrongiloidiasis	165
19.13. Triquinosis	165
19.14. Uncinariasis	166
19.15. Hidatidosis	166
19.16. Fascioliasis	167
19.17. Filariasis	168
19.18. Clonorquiasis y opistorquiasis	168
19.19. Esquistosomiasis	168
19.20. Anisakiasis	168

20. Consejos para el viajero	171
20.1. Generalidades	172
20.2. Análisis de los factores de riesgo	172
20.3. Vacunación	172
20.4. Quimioprofilaxis de la malaria	173
20.5. Diarrea del viajero	173
20.6. Recomendaciones para la prevención de infecciones	174
20.7. Recomendaciones especiales para subgrupos de viajeros	174

Anexo	176
--------------	------------

Bibliografía	179
---------------------	------------



Bacterias.

Características generales. Métodos diagnósticos en microbiología

Orientación MIR

Se trata de un tema históricamente poco preguntado, pero que en las últimas convocatorias está adquiriendo una importancia creciente. Conviene realizar un estudio relativamente profundo, y hacer hincapié en los conceptos taxonómicos básicos y en los métodos de diagnóstico microbiológico.

Preguntas MIR

- ▶ MIR 18-19, 60
- ▶ MIR 16-17, 109
- ▶ MIR 14-15, 223

Conceptos clave

- Las bacterias son células procariotas que poseen pared celular cuyas características tintoriales permiten diferenciarlas en grampositivas (contienen peptidoglucanos y ácidos teicoicos), gramnegativas (lipopolisacárido, lipoproteínas y menor cantidad de peptidoglucano) y ácido-alcohol resistentes (ácidos micólicos).
- Las bacterias pertenecientes al género *Mycoplasma* carecen de pared celular.
- Son microorganismos ácido-alcohol resistentes las micobacterias (tanto tuberculosas como no tuberculosas), *Nocardia* spp. (bacilos grampositivos filamentosos ramificados débilmente ácido alcohol-resistentes) y *Rhodococcus equi* (cocobacilo grampositivo también débilmente ácido-alcohol resistente).
- Según su relación con el oxígeno, las bacterias se pueden clasificar en aerobias, anaerobias (presentes en el tracto genital femenino, el colon y la cavidad oral) y microaerófilas (cuando precisan para su crecimiento de bajas tensiones parciales de oxígeno).
- El diagnóstico microbiológico puede basarse en la demostración directa del agente patógeno. Las técnicas de biología molecular permiten detectar secuencias de ácidos nucleicos específicos del microorganismo (PCR). Las técnicas indirectas detectan anticuerpos circulantes o una sensibilidad retardada.
- Las pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos permiten orientar el tratamiento antibiótico adecuado. La actividad antibiótica se puede determinar mediante la concentración mínima inhibitoria (menor concentración de antibiótico capaz de inhibir el crecimiento bacteriano), la concentración mínima bactericida (concentración de antibiótico capaz de eliminar el 99% de la muestra bacteriana inoculada) y la capacidad bactericida del suero (mayor dilución del suero de un paciente que está recibiendo el antibiótico testado que es capaz de eliminar el inóculo bacteriano).
- En los últimos años se han desarrollado nuevas técnicas de diagnóstico microbiológico no dependientes de cultivo y basadas en la espectrometría de masas (MALDI-TOF) o en la secuenciación masiva (secuenciación de última generación).

1.1. Estructura de la célula bacteriana

Las **bacterias** son un grupo **heterogéneo de microorganismos unicelulares** que se distinguen por poseer:

- **Estructura de célula procariota.**
- **Capacidad de intercambio y adquisición de material genético.**

La **célula procariota** (bacterias) carece de membrana nuclear, retículo endoplasmático o plastos autónomos (mitocondrias y cloroplastos), circunstancias que la diferencian de la **célula eucariota** (plantas, animales, hongos y protistas) (Tabla 1.1).

ESTRUCTURA	PROCARIOTA	EUCARIOTA
Membrana nuclear	No	Sí
Cromatina	Cromosoma único	Varios cromosomas
Retículo endoplasmático	No	Sí
Lisosomas y aparato de Golgi	No	Sí
Ribosomas	Sí	Sí
Plastos autónomos (mitocondrias, cloroplastos)	No	Sí
Citoesqueleto	No	Sí

Tabla 1.1. Comparación entre la célula procariota y la célula eucariota.

Las **bacterias** poseen una **membrana citoplasmática** de estructura similar a la de las células eucariotas, con el modelo típico de bicapa fosfolipídica y matriz proteica; a diferencia de esta, **su membrana carece de esteroides**.

Los **elementos bacterianos** se dividen en:

- **Obligados:**
 - Pared celular.
 - Membrana citoplasmática.
 - Citoplasma.
 - Ribosomas.
 - Núcleo.

• Facultativos:

- Cápsula.
- Glucocálix.
- Flagelo.
- Fimbria.
- Esporo.

Solo vamos a comentar los aspectos esenciales de estos elementos bacterianos mencionados los que están implicados en aspectos tales como la patogenicidad y la virulencia bacterianas, la respuesta inmune del huésped, los mecanismos de acción de los antimicrobianos y la resistencia a los mismos.

■ Elementos obligados

Pared celular

La pared celular es una **estructura fundamental** de la que solo carece el género *Mycoplasma* (clase *Mollicutes*). Se trata del elemento obligado más extenso y forma una **cubierta rígida** que se encuentra separada de la membrana plasmática por el espacio periplasmático.

Según su composición y estructura, presenta una serie de propiedades tinctoriales que permiten clasificar a las bacterias.

La composición de la pared celular es diferente según se trate de bacterias grampositivas o gramnegativas, o bien ácido-alcohol sensibles o resistentes. Presenta, no obstante, un elemento común que conforma el auténtico esqueleto, el **peptidoglucano**, un polímero estructural constituido por cadenas de aminoazúcares enlazados con polipéptidos (Tabla 1.2 y Tabla 1.3).

- **Bacterias grampositivas.** El componente fundamental y más abundante de la pared de estas bacterias es el peptidoglucano. Otros componentes básicos son los ácidos teicoicos (solo presentes en microorganismos grampositivos), que se entrelazan con el peptidoglucano formando un armazón que contribuye a la adhesión de la bacteria a las superficies celulares. Los ácidos lipoteicoicos se insertan en la membrana plasmática por su parte lipofílica, contribuyendo al mantenimiento de la integridad celular.

	BACTERIAS	RICKETTSIALES	CHLAMYDIALES	MOLLICUTES	VIRUS
Crecimiento fuera de la célula huésped	+	-	-	+	-
Síntesis proteica	+	+	+	+	-
Sensibilidad a antibióticos	+	+	+	+	-
Contenido en ácidos nucleicos	ADN y ARN	ADN y ARN	ADN y ARN	ADN y ARN	ADN o ARN
Reproducción	Fisión binaria	Fisión binaria	Fisión binaria	Fisión binaria	Replicación
Producción de energía	+	+	-	+	-
Pared rígida	+	+	-	-	-
Sensibilidad al interferón	-	-	-	-	+
Citoesqueleto	No	Sí			

Tabla 1.2. Diferencias entre bacterias, virus y bacterias especiales.



	GRAMPOSITIVAS	GRAMNEGATIVAS
Tinción de Gram	Azul o violeta	Rojo o rosa
Decoloración	No decoloran	Decoloran
Endotoxina	No	Sí (lípidos A)
Pared	Fina	Compleja
Superficie	Homogénea	Rugosa
Lípidos	+	+++
Ácido teicoico	Sí	No
Sensibilidad lisozima	Sí	No
Relación ADN/ARN	8/1	1/1

Tabla 1.3. Diferencias entre bacterias grampositivas y gramnegativas.

- **Bacterias gramnegativas.** En la pared de estas bacterias la proporción de peptidoglucano es mucho menor que en la de las grampositivas. La pared es más compleja en composición y estructura. Se distinguen tres zonas diferenciadas:
 - **Capa externa.** Está constituida por un lipopolisacárido que se divide, a su vez, en un oligosacárido externo (antígeno O), una parte central o *core*, y una parte interna lipídica (lípidos A) o endotoxina. Los fosfolípidos se unen a la parte hidrófoba del lipopolisacárido (lípidos A), formando en conjunto una membrana externa donde se insertan proteínas (porinas). Las proteínas de membrana externa se sintetizan en los ribosomas y se cree que se transfieren al exterior por unas zonas de adhesión entre membrana citoplasmática y membrana externa denominadas "uniones Bayer".
 - **Capa intermedia.** Está compuesta por la lipoproteína que se inserta, en su parte lipídica, con los fosfolípidos de la capa externa y en su parte peptídica, con el peptidoglucano.
 - **Capa profunda.** Está constituida por peptidoglucano, de composición ligeramente diferente a la de las grampositivas (Figura 1.1).

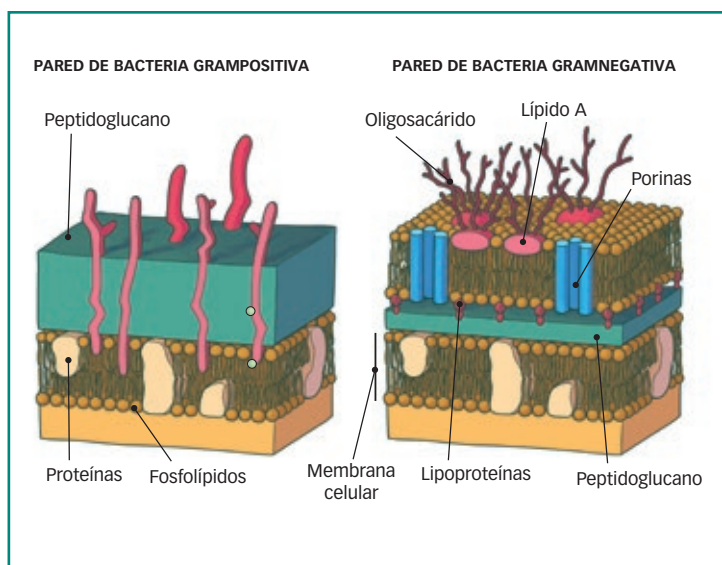


Figura 1.1. Pared celular de las bacterias grampositivas y gramnegativas.

- **Ácido-alcohol resistentes.** Comprenden, entre otras, las micobacterias y algunas especies de los géneros *Nocardia* y *Rhodococcus*. La propiedad de no ser decoloradas ante el ácido-alcohol reside en los ácidos micólicos, que son ácidos grasos no saturados que se pueden presentar esterificados con el polisacárido superficial, formando un factor de virulencia denominado *cord-factor* (glucolípidos). El resto de la estructura es similar a la de las grampositivas, aunque no poseen ácidos teicoicos (Figura 1.2).

Entre las funciones que desempeña la pared bacteriana, se encuentran:

- Es un **exoesqueleto bacteriano** que confiere rigidez y resistencia osmótica.
- **Formación del tabique** en el caso de división bacteriana.
- Función de **filtro** gracias a la presencia de las porinas, que no permiten el paso de macromoléculas.
- Capacidad patógena (inducción de sepsis) gracias a la presencia de **endotoxina (lípidos A)**, propia de las gramnegativas.
- Confiere a las bacterias **especificidad de tipo y grupo** determinada por el antígeno superficial O.
- Es el sustrato sobre el que actúan ciertos **antibióticos** como los β -lactámicos, los glucopéptidos o la fosfomicina.
- Define las **propiedades tintoriales** de las bacterias (tinciones de Gram y Ziehl-Neelsen).

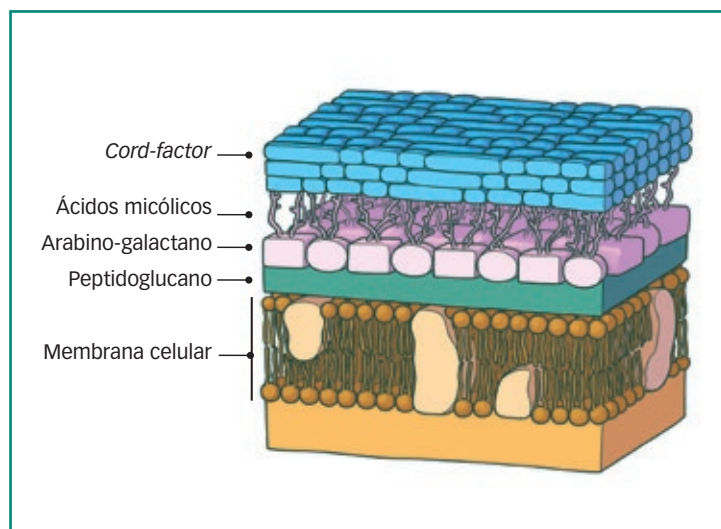


Figura 1.2. Pared celular de las bacterias ácido-alcohol resistentes.

Membrana citoplasmática

Se trata de una membrana similar a la de las células eucariotas, salvo por la ausencia de colesterol (excepto en las bacterias pertenecientes al género *Mycoplasma*), y adopta una estructura de doble capa de fosfolípidos con una serie de proteínas englobadas que desempeñan diversas funciones (permeasas, fosfatasa alcalina...).

En la superficie de la membrana externa se localizan las PBP o proteínas fijadoras de penicilina (*penicillin-binding proteins*), que intervienen en la síntesis del peptidoglucano (desempeñan funciones de carboxipeptidasas, transpeptidasas o transglucosidasas). Su mutación puede condicionar la resistencia a los β -lactámicos, como ocurre en las cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (PBP2a) o en las cepas de neumococo resistentes a penicilinas o cefalosporinas (PBP1a, PBP2b, PBP2X).

Entre las propiedades que posee la membrana citoplasmática, destacan que:

- Es una **barrera osmótica**, con función de **filtro selectivo** por sus propiedades hidrófobas y sus proteínas (permeasas).
- En ella se realiza la **fosforilación oxidativa**, que en las células eucariotas tiene lugar en las mitocondrias.
- Sintetiza la **pared celular** y otras estructuras externas, como la cápsula y los dextranos del glucocálix.
- Sobre ella actúan **agentes antimicrobianos y antisépticos** (detergentes).

Citoplasma

El citoplasma es un sistema coloidal formado por agua y contiene el ADN bacteriano, ribosomas e inclusiones de naturaleza diversa.

Ribosomas

Los ribosomas son estructuras fundamentales en la síntesis de proteínas y órgano diana de numerosos antibióticos (aminoglucósidos, tetraciclinas, macrólidos...). Su coeficiente de sedimentación es diferente al de los ribosomas de las células eucariotas.

Núcleo

A diferencia de las células eucariotas, el núcleo de las bacterias está constituido simplemente por el genoma celular, que equivaldría al cromosoma bacteriano, que no está limitado por una membrana. También existe un ADN extracromosómico (plásmido).

■ Elementos facultativos

Cápsula

La cápsula está constituida por polímeros orgánicos sintetizados por la propia bacteria y depositados fuera de la pared. Habitualmente está formada por polisacáridos, pero en ocasiones lo está por polipéptidos (p. ej., D-glutámico en *Bacillus*).

Entre sus funciones, destacan:

- **Protección** frente a la fagocitosis.
- Favorece la **multiplicación** de la bacteria.
- Capacidad **antigénica**, que ayuda a su identificación y a la preparación de vacunas.
- Facilita la **identificación**, por el aspecto de la colonia y mediante la visualización al microscopio.
- Protege a la bacteria de la acción de **antibióticos** al hacerse impermeable frente a estos.

La cápsula facilita la identificación de la bacteria, debido al aspecto que le da a la colonia, visible al microscopio, y a su capacidad antigénica que, además, ayuda en la preparación de vacunas.

Glucocálix

El glucocálix es una sustancia sintetizada por determinadas bacterias, constituida por homopolímeros que facilitan la fijación de estas (*Staphylococcus epidermidis*, estreptococos del grupo viridans).

Flagelos

Los flagelos son las estructuras que confieren movilidad a las bacterias. Están formados por un filamento de flagelina, responsable de la inmunidad específica de tipo (antígeno H). La movilidad por flagelos es excepcional en los cocos.

Fimbrias

Las fimbrias son apéndices externos con capacidad de adherencia, propiedades antigénicas y participan en la conjugación bacteriana. Son visibles al microscopio electrónico y carecen de movilidad.

Esporo

El espora constituye una forma de resistencia bacteriana ante determinado estrés para el microorganismo. Presente en algunas especies, puede permanecer de forma libre o dentro de la bacteria.

Se compone de una parte central o *core*, con todos los elementos necesarios para convertirse en la forma vegetativa, y una parte externa, que consiste en una especie de peptidoglucano recubierto por capas ricas en queratina (intina y exina).

■ Fisiología bacteriana

Las bacterias se pueden clasificar desde el punto de vista nutricional:

- Según la **fuentes de obtención de energía**:
 - **Fototrofos**. Obtienen la energía de la luz solar.
 - **Quimiotrofos**. Obtienen la energía de reacciones químicas.
 - **Paratrosfos**. Obtienen la energía del huésped que parasitan.
- Según su **capacidad de síntesis**:
 - **Autótrofos**. Tienen una elevada dotación enzimática. Aprovechan el carbono y el nitrógeno obtenidos a partir de compuestos inorgánicos.
 - **Heterótrofos**. Poseen una menor capacidad de síntesis. Solo aprovechan el carbono y el nitrógeno de compuestos orgánicos.
 - **Hipótrofos**. Apenas tienen dotación enzimática. Viven a expensas de la célula huésped.
- Según su **relación con el oxígeno**:
 - **Bacterias aerobias**. Solo se multiplican en presencia de oxígeno. Si se colocan en un medio de cultivo con poca superficie expuesta al aire (tubo), crecen en la superficie.
 - **Bacterias anaerobias**. Solo crecen en ausencia de oxígeno. En el ejemplo anterior crecerían en el fondo del tubo. Suelen estar presentes en abscesos y en infecciones del tracto genital femenino, el colon y la cavidad oral.
 - **Bacterias aerobias y anaerobias facultativas**. Crecen en ambos medios.
 - **Bacterias microaerófilas**. Únicamente crecen a bajas tensiones de oxígeno. En el ejemplo del tubo, crecerían debajo de la superficie.

Recordar

- Las bacterias anaerobias facultativas crecen tanto en cultivo aerobio como anaerobio.



1.2. Genética bacteriana

El intercambio genético entre las células procariotas es algo generalizado y es una de las principales características de la diversidad genética de las bacterias.

Los mecanismos mejor conocidos de ese intercambio son:

- **Transformación.** Consiste en la captación directa de ADN procedente de la bacteria donante (muerta).
- **Conjugación.** La bacteria donante construye una porción de ADN (plásmido) que cede a una bacteria receptora por medio de pilis (pelos bacterianos).
- **Transducción.** Consiste en la transferencia de ADN de una célula donante a una receptora por medio de un bacteriófago (virus que infecta a bacterias).

1.3. Diagnóstico microbiológico

El diagnóstico de las enfermedades infecciosas se basa en reconocer un espectro clínico y demostrar la presencia del agente etiológico en el organismo o la huella inmunológica que puede dejar (Tabla 1.4).

El diagnóstico clínico se confirma con el diagnóstico etiológico que ofrece el laboratorio de microbiología clínica. Las técnicas de **diagnóstico directo** se basan en demostrar la presencia del agente microbiano, sus productos metabólicos o sus compuestos antigénicos.

Las técnicas de **diagnóstico indirecto** detectan anticuerpos circulantes específicamente dirigidos frente al microorganismo, o ponen de manifiesto una hipersensibilidad retardada, reflejo de una infección pasada o actual.

	AEROBIOS O FACULTATIVOS	ANAEROBIOS
Cocos grampositivos	Agrupados en racimos • Catalasa positivo: estafilococos - Coagulasa positivo: › <i>Staphylococcus aureus</i> - Coagulasa negativo: › Manitol positivo: <i>Staphylococcus saprophyticus</i> › Manitol negativo: <i>Staphylococcus epidermidis</i> Agrupados en cadenas o parejas • Catalasa negativo: estreptococos - Hemólisis parcial: α-hemolíticos: › Sensible a optoquina: <i>Streptococcus pneumoniae</i> (neumococo) › Resistente a optoquina: estreptococos del grupo viridans (<i>S. mitis</i>, <i>S. mutans</i>, <i>S. salivarius</i>, <i>S. anginosus</i>) - Hemólisis completa: β-hemolíticos (clasificación en grupos de Lancefield) › Sensible a bacitracina, PYR positivo: <i>Streptococcus pyogenes</i> (grupo A) › Resistente a bacitracina, hipurato positivo, CAMP positivo: <i>Streptococcus agalactiae</i> (grupo B), <i>Streptococcus dysgalactiae</i> (grupo C), <i>Streptococcus canis</i> (grupo G) - Ausencia de hemólisis: γ-hemolíticos: › Crecimiento en medios con bilis (bilis-esulina positivos) y en medios con NaCl, PYR positivo: <i>Enterococcus</i> • <i>Enterococcus faecalis</i> (sensible a ampicilina, sensible a vancomicina) • <i>Enterococcus faecium</i> (resistente a ampicilina, sensible a vancomicina) • <i>Enterococcus gallinarum</i>, <i>Enterococcus casseliflavus</i>, <i>Enterococcus flavescens</i> (resistentes a vancomicina, sensibles a teicoplanina) › Crecimiento en medios con bilis (bilis-esulina positivos), no de crecimiento en medios con NaCl, PYR negativos: • <i>Streptococcus gallolyticus</i> (antes denominado <i>S. bovis</i>)	<i>Peptococcus</i> <i>Peptostreptococcus</i>
Cocos gramnegativos	<i>Neisseria</i> <i>Moraxella</i>	<i>Veillonella</i>
Bacilos grampositivos	<i>Corynebacterium</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Bacillus</i> (esporulado) <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> <i>Nocardia</i> (bacilo filamentos ramificado) <i>Rhodococcus equi</i> (cocobacilo)	<i>Clostridium</i> (esporulado) <i>Propionibacterium</i> <i>Actinomyces</i> <i>Bifidobacterium</i>
Bacilos gramnegativos	Fermentadores de lactosa • Enterobacterias: <i>Escherichia coli</i>, <i>Klebsiella</i>, <i>Enterobacter</i> No fermentadores de lactosa • Oxidasa positivos: - No enterobacterias: <i>Pseudomonas</i>, <i>Burkholderia</i>, <i>Aeromonas</i>, <i>Vibrio</i> (bacilos curvos) - Enterobacterias: <i>Plesiomonas</i> • Oxidasa negativos: - Enterobacterias: <i>Citrobacter</i>, <i>Serratia</i>, <i>Proteus</i>, <i>Providencia</i>, <i>Morganella</i>, <i>Salmonella</i>, <i>Shigella</i> - No enterobacterias: <i>Acinetobacter</i>, <i>Stenotrophomonas</i> Crecimiento exigente • <i>Haemophilus</i> (cocobacilo), <i>Capnocytophaga</i>, grupo HACEK, <i>Legionella</i>, <i>Pasteurella</i>, <i>Campylobacter</i> (bacilos curvos), <i>Helicobacter</i> (bacilos curvos)	<i>Bacteroides</i> <i>Prevotella</i> <i>Porphyromonas</i> <i>Fusobacterium</i>

Tabla 1.4. Clasificación de los principales géneros bacterianos ► MIR 14-15, 223

Hay que tener presente que el aislamiento de un determinado microorganismo no conlleva necesariamente su implicación en el cuadro clínico del paciente. Siempre hay que descartar, dependiendo de la naturaleza de la muestra, la posibilidad de que se trate de una simple colonización, un artefacto o una contaminación durante la manipulación en el laboratorio. En general, la demostración del microorganismo en sitios por definición estériles, como el líquido cefalorraquídeo (LCR) o la sangre, es más específica que en vías respiratorias altas, piel o frotis vaginal, por ejemplo.

Toma de la muestra

Es necesario, en general, que la toma se efectúe en el sitio exacto de la lesión, que nunca se ponga en contacto con un antiséptico, que sea lo más precoz posible (antes del inicio del tratamiento antibiótico) y, preferentemente, que se obtengan muestras líquidas.

- **Sangre.** El hemocultivo requiere una asepsia absoluta durante la extracción. Habitualmente se deben obtener dos muestras mediante punción de diferentes venas, o bien a través de las luces del catéter venoso que tenga insertado el paciente.
- **Espuito.** Son valorables microbiológicamente aquellas muestras en las que, por cada campo microscópico de pequeño aumento, se observen menos de 10 células epiteliales y más de 25 leucocitos (cri-terios de Murray).

Demostración del agente microbiano

Comprende la visualización, el cultivo, el aislamiento y la identificación, la comprobación de la patogenicidad y la sensibilidad a antimicrobianos.

- **Visualización.** Se lleva a cabo mediante:
 - Examen directo: útil para la detección de espiroquetas, *Borrelia* o *Plasmodium*.
 - Preparación en fresco: útil para la detección de *Trichomonas* y parásitos intestinales.
 - Campo oscuro: empleado para la detección de *Treponema* en lesiones sospechosas de sífilis primaria y secundaria.
 - Raspaduras en KOH y calcoflúor: para la detección de hongos.
 - Reacción capsular: para la detección de *Cryptococcus* y de neu-mococo en el LCR.
 - Técnica de inmunofluorescencia directa: permite no solo la visua-lización de microorganismos, sino también su identificación con anticuerpos específicos.
 - Tinciones: Gram, Ziehl-Neelsen, Giemsa (*Plasmodium*, *Babesia*, *Toxoplasma*, *Pneumocystis jirovecii*, *Leishmania*), Kinyoun (*Cyclo-spora*, *Cryptosporidium*, *Isospora* ▶ MIR 16-17, 109, Giménez (*Ric- kettsia*, *Legionella*), Dieterle (*Legionella*), PAS y plata-metenamina de Gömöri (hongos).
- **Cultivo.** Induce el crecimiento y reproducción *in vitro* de bacterias para observar sus propiedades y conseguir un mejor estudio bioquí-mico e inmunológico. Entre los medios utilizados, destacan:
 - Enriquecimiento: el número de bacterias se incrementa inhibiendo la flora asociada que limita su crecimiento.
 - Aislamiento: tiene por finalidad permitir el aislamiento de una determinada colonia.

- Diferenciales: se usan para establecer diagnósticos diferenciales aprovechando propiedades como la oxidación-reducción de sus-tratos o la producción de gas.

- **Aislamiento e identificación.** La identificación de una especie se lleva a cabo mediante pruebas fisiológicas, bioquímicas o metabóli-cas, distintas para cada género bacteriano. Para ello se utiliza el tipo de colonia formada, su morfología y propiedades y, una vez aislado el agente, se completa el estudio con pruebas bioquímicas e inmunoló-gicas, entre otras.

- **Comprobación de patogenicidad.** En ocasiones un microorganismo aislado es un saprofito habitual y no posee patogenicidad; otras veces puede ir asociado a determinadas propiedades bioquímicas o inmunológicas.

- **Sensibilidad a antimicrobianos (Figura 1.3).** Las pruebas de sen-sibilidad frente a los antimicrobianos ayudan a la elección del tra-tamiento antibiótico, si bien la correlación entre la efectividad y la actividad *in vitro* no es siempre exacta.

Los métodos de difusión en agar ofrecen información cualitativa sobre la sensibilidad de un determinado patógeno a los antimicrobianos. Entre estos métodos se encuentran el disco-placa y el Epsilon-test (E-test). Su resultado permite clasificar al aislado como sensible (S), resistente (R), o intermedio (I). En infecciones graves, puede ser útil la determinación cuantitativa de la actividad antibiótica a través de métodos de dilución (ya sea en medio líquido o en medio sólido), midiendo los siguientes parámetros:

- **Concentración mínima inhibitoria (CMI):** menor concentración de antimicrobiano capaz de inhibir la multiplicación de una determinada cepa bacteriana (se expresa en µg/mL o mg/L) ▶ MIR 18-19, 60.
- **Concentración mínima bactericida (CMB):** menor concentración de antibiótico capaz de eliminar el 99% de la muestra bacteriana inoculada; no siempre coincide con la CMI (suele presentar valo-res más elevados que esta).
- **Capacidad bactericida del suero (CBS):** mayor dilución del suero de un paciente que está recibiendo el antibiótico testado, que es capaz de eliminar el inóculo bacteriano.
- **Niveles séricos de antimicrobianos:** su monitorización es parti-cularmente útil en casos de insuficiencia hepática o renal y para garantizar la eficacia del tratamiento cuando existan dudas sobre la biodisponibilidad del antibiótico.

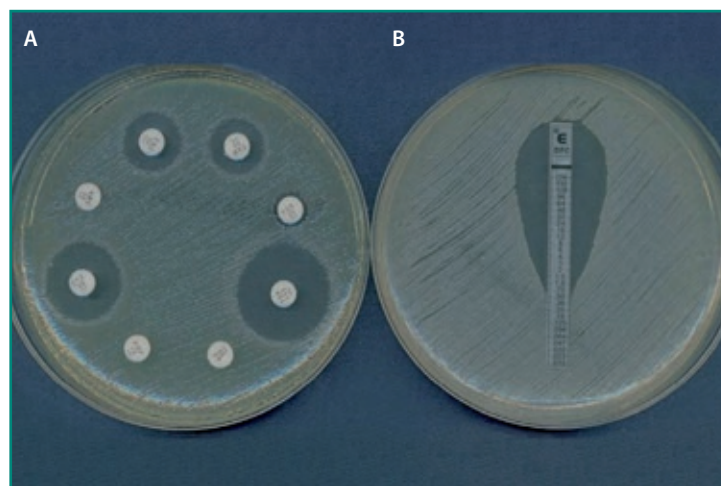


Figura 1.3. Antibiógrama mediante difusión en agar. (A) Método del disco-placa (se mide el diámetro en mm de los halos de inhibición). (B) Método del E-test (permite establecer el valor exacto de la CMI en el punto donde la elipse intersecta la tira).



■ Técnicas de diagnóstico directo

Su objetivo es demostrar la presencia del microorganismo de forma rápida y directa sin tener que esperar el tiempo de incubación que requiere el cultivo. El procedimiento más común es la visualización directa mediante tinción de la muestra clínica. Son técnicas directas también aquellas en las que se pretenden demostrar metabolitos o antígenos bacterianos (Tabla 1.5).

La prueba de aglutinación en partículas de látex se utiliza para la detección de antígenos de *Haemophilus*, meningococo, neumococo, estreptococo β -hemolítico del grupo B o *Cryptococcus*, y la inmunofluorescencia, para *Chlamydia*, *Treponema pallidum*, *Legionella* o *Bordetella*.

MÉTODOS	FUNDAMENTOS	TÉCNICAS
Microscópicos	Visualización del microorganismo	Tinciones: Gram, Ziehl-Neelsen, auramina... Microscopía electrónica Fluorescencia: directa, indirecta y anti-C3
Químicos	Detección de metabolitos microbianos	Cromatografía en gas líquido
Inmunológicos	Detección de antígenos microbianos	Aglutinación en partículas de látex Inhibición de la hemaglutinación Enzimoimmunoensayo (EIA) Radioinmunoanálisis (RIA) Doble inmunodifusión

Tabla 1.5. Métodos de diagnóstico microbiológico directo.

Las técnicas de **biología molecular** permiten detectar secuencias de ácidos nucleicos pertenecientes al microorganismo; entre ellas se encuentran la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o las sondas de ácidos nucleicos. Constituyen la técnica de elección en la encefalitis herpética, por ejemplo.

Recordar

- La detección en orina del antígeno correspondiente al serogrupo 1 de *Legionella pneumophila* permite establecer el diagnóstico de infección de forma directa y sencilla.

■ Técnicas de diagnóstico indirecto

Se basan en la demostración de anticuerpos circulantes o de una inmunidad de tipo retardado.

- Demostración de anticuerpos.** El diagnóstico de infección activa se realiza demostrando un aumento de 4 o más veces de los títulos de anticuerpos en una segunda determinación, efectuada 1-3 semanas después de la primera. El diagnóstico es generalmente retrospectivo en las infecciones agudas, mientras que en las de curso prolongado se establece durante la enfermedad. Si se tiene en cuenta que la IgM es la primera clase de inmunoglobulina en aparecer y desaparecer, su presencia suele ser indicativa de enfermedad reciente. El estímulo antigénico para producir anticuerpos puede caer si se administran antibióticos, y puede elevarse de manera significativa en el caso de una recaída.
- Hipersensibilidad de base celular.** La hipersensibilidad retardada puede demostrarse con reacciones intradérmicas, como en el caso de la tuberculosis (en la que la prueba de la tuberculina mediante la intradermorreacción de Mantoux es el método diagnóstico utilizado para demostrar la infección latente por *M. tuberculosis*) o la leishmaniasis (intradermorreacción de Montenegro).

■ Nuevas técnicas de diagnóstico microbiológico

En los últimos años se han desarrollado nuevas técnicas de diagnóstico microbiológico cuya integración en la práctica clínica habitual es progresivamente mayor. Entre ellas destacan las siguientes:

- MALDI-TOF.** Se trata de una técnica de espectrometría de masas empleada tradicionalmente en la industria para identificar la composición de los materiales. Se denomina así por las siglas MALDI (del inglés *Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization*; es decir, desorción/ionización láser asistida por matriz) y TOF (*Time-Of-Flight*). En el campo de la microbiología, se puede emplear para la identificación de microorganismos mediante la detección de su composición de proteínas (la denominada "huella peptídica"). Ofrece la posibilidad de realizar una identificación del microorganismo aislado en el cultivo en menos de 2 horas y con un nivel de precisión muy alto.
- Secuenciación de alto rendimiento o de última generación.** También es conocida por su denominación en inglés *Next Generation Sequencing*. Son técnicas de secuenciación masiva de las cadenas de ADN que se realizan en paralelo, lo que se ha traducido en una notable reducción en coste económico y en tiempo invertido (son capaces de secuenciar millones de fragmentos de ADN en minutos). Permite detectar la presencia de microorganismos patógenos en muestras clínicas en las que, de manera simultánea, exista material genético humano o de otros microorganismos no patógenos. También se puede utilizar para conocer con exactitud la composición de la microbiota del tubo digestivo del ser humano y cómo esta se altera en diferentes enfermedades.

Casos clínicos

¿Cuál de estos componentes de la pared bacteriana es exclusivo de los grampositivos?

- 1) El peptidoglucano.
- 2) El ácido teicoico.
- 3) El lipopolisacárido.
- 4) El lípido A.

RC: 2

Si nos referimos a concentraciones de antibióticos, ¿cómo se denomina a la menor concentración capaz de eliminar al 99% de la muestra bacteriana inoculada?

- 1) Capacidad bactericida del suero.
- 2) Capacidad de máxima eficiencia.
- 3) Capacidad (o concentración) mínima bactericida.
- 4) Concentración mínima inhibitoria.

RC: 3



Antibióticos

Orientación MIR

Es un tema extenso y complejo, pero también es fundamental para comprender el tratamiento de los diversos síndromes infecciosos de esta asignatura. Hay que entender bien los mecanismos de resistencia, con preguntas en las últimas convocatorias, así como los efectos adversos más característicos de cada grupo de antibióticos. Es un tema cuyo estudio resulta altamente rentable.

Preguntas MIR

- | | | |
|--------------------|--|--|
| ● MIR 23-24, 97-UG | ● MIR 18-19, 41; MIR 18-19, 61; MIR 18-19, 62 | ● MIR 14-15, 207; MIR 14-15, 224 |
| ● MIR 22-23, 164 | | ● MIR 13-14, 84-DG |
| ● MIR 21-22, 56 | ● MIR 17-18, 44; MIR 17-18, 61; MIR 17-18, 117 | ● MIR 12-13, 216; MIR 12-13, 220; MIR 12-13, 225 |
| ● MIR 20-21, 125 | ● MIR 16-17, 53; MIR 16-17, 57; MIR 16-17, 106 | |

Conceptos clave

- El tratamiento de elección en nuestro medio en las infecciones producidas por *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina es la cloxacilina, si bien las cefalosporinas de 1.ª generación (cefazolina) constituyen una alternativa válida.
- Los fármacos comúnmente empleados en infecciones por *S. aureus* resistente a meticilina son los glucopéptidos, la daptomicina y las oxazolidinonas (linezolid y tedizolid). Ceftarolina y ceftobiprole también son activas gracias a su unión con alta afinidad a la PBP2a. La dalbavacina (un lipoglucopeptido) presenta la ventaja de poder ser administrada en una o dos únicas dosis gracias a su prolongada vida media.
- Los carbapenémicos y la ceftazidina-avibactam son β -lactámicos activos frente a los bacilos gramnegativos productores de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) o cefalosporinasas cromosómicas tipo AmpC.
- Las cefalosporinas no cubren microorganismos anaerobios, con excepción de algunas de 2.ª generación (cefoxitina y cefotetán).
- Las quinolonas de 4.ª generación (moxifloxacino) son las únicas con actividad frente a anaerobios.
- El aztreonam cubre exclusivamente gramnegativos (incluyendo *Pseudomonas aeruginosa*). Puede ser útil en pacientes alérgicos a otros β -lactámicos.
- Los aminoglucósidos son ototóxicos y nefrotóxicos y están contraindicados en pacientes con trastorno de la placa motora (*miasma tenia gravis*). Presentan un prolongado efecto postantibiótico.
- Tanto los glucopéptidos como la daptomicina y las oxazolidinonas presentan un espectro de acción limitado exclusivamente a grampositivos.
- Algunas indicaciones de los macrólidos son las infecciones por *Mycoplasma*, *Campylobacter* y *Legionella*. No obstante, en el caso de este último, las fluoroquinolonas constituyen actualmente los fármacos de elección.
- Las tetraciclinas se emplean en algunas infecciones transmitidas por vectores, asociadas a estreptomicina en la fiebre Q y la brucelosis, y como segunda elección en alérgicos a β -lactámicos, en la sífilis y la actinomicosis.
- La tigeciclina es un derivado de las tetraciclinas (gliciliciclina) con un amplio espectro de acción que no incluye *P. aeruginosa*.
- Las sulfamidas pueden producir reacciones de hipersensibilidad y crisis de hemólisis en pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.
- El metronidazol es útil en el tratamiento de infecciones producidas por anaerobios, si bien su espectro de acción incluye protozoos flagelados (*Giardia lamblia*, *Trichomonas vaginalis*) y amebas (amebicida luminal).

2.1. Generalidades

Es fundamental tener en cuenta múltiples factores para seleccionar el antibiótico más conveniente.

■ Elección del antibiótico

Para elegir un antibiótico para el tratamiento de una infección en un paciente determinado hay que tener en cuenta varios factores:

- **Factores microbiológicos.** Siempre que sea posible se debe obtener material para la identificación y el estudio de la sensibilidad del microorganismo. En caso de **tratamiento empírico**, hay que cubrir los microorganismos más probables o bien emplear antibióticos de amplio espectro.

Una vez identificado el microorganismo causal (**tratamiento dirigido**) y determinada su sensibilidad, es preciso seleccionar el antibiótico con el espectro eficaz más reducido, en una estrategia denominada desescalada antibiótica.

- **Factores farmacológicos.** Hay que asegurarse de que el fármaco elegido llegue al lugar de la infección y alcance una concentración suficiente para inhibir el crecimiento bacteriano (concentración mínima inhibitoria o CMI), o inducir la eliminación del 99% de la muestra bacteriana inoculada (concentración mínima bactericida o CMB) durante el tiempo necesario.

Las vías intramuscular o intravenosa presentan una biodisponibilidad del 100%, mientras que la biodisponibilidad por vía oral es muy variable (p. ej., desde el 10-20% para la eritromicina hasta próxima al 100% en quinolonas, linezolid o metronidazol).

Asimismo, es necesario tener en cuenta la interferencia de la absorción en situaciones concretas (p. ej., entre los alimentos y las tetraciclinas, o entre los suplementos de calcio o de hierro y las quinolonas).

Las concentraciones de la mayoría de los antibacterianos en el líquido intersticial son similares a la sérica. Sin embargo, existen localizaciones en las que difunden con más dificultad como en el líquido cefalorraquídeo, el globo acular, la próstata, las vegetaciones cardíacas o las secreciones broncopulmonares. Además, algunas bacterias se localizan intracelularmente (p. ej., *Chlamydia*, *Brucella* y *Legionella*), por lo que se deben emplear fármacos que penetren dentro de las células para evitar recidivas (p. ej., macrólidos, quinolonas o tetraciclinas).

Los β -lactámicos, aminoglucósidos y vancomicina carecen de actividad intracelular.

Recuerda

- Tanto aminoglucósidos como glucopéptidos penetran mal en los tejidos (pulmón, próstata, globo ocular o SNC).

Hay que conocer el metabolismo y la eliminación de los antibióticos, principalmente para el ajuste de la dosis en caso de insuficiencia renal (como ocurre con los aminoglucósidos, vancomicina o quinolonas), así como, en menor grado, de insuficiencia hepática (eritromicina, cloranfenicol o metronidazol).

- **Factores dependientes del huésped.** Se pueden considerar tres factores:
 - Función inmunitaria: en los pacientes neutropénicos o esplenectomizados es necesario emplear antibióticos bactericidas.

- El embarazo contraindica el uso de quinolonas, tetraciclinas y aminoglucósidos a lo largo de toda la gestación, metronidazol y cloranfenicol durante el primer trimestre, y sulfamidas en el tercero. Es preciso utilizar con precaución la azitromicina, la clindamicina y la vancomicina. Siempre que sea posible se debe recurrir a los β -lactámicos.
- Tipo de metabolizador hepático: los metabolizadores lentos tienen mayor riesgo de reacciones adversas con los fármacos que son eliminados por el hígado (p. ej., isoniácida).

■ Sinergismo y antagonismo antibiótico

Una combinación de antibióticos se denomina *sinérgica* cuando uno de ellos aumenta la actividad del otro, con un efecto superior al meramente aditivo. Son ejemplos las asociaciones penicilina más gentamicina frente a estreptococos del grupo viridans, β -lactámicos con actividad antipseudomónica más aminoglucósidos frente a *Pseudomonas*, o glucopéptidos más rifampicina frente a infecciones estafilocócicas sobre cuerpos extraños (como la endocarditis protésica precoz).

Se produce **antagonismo antibiótico** cuando la acción combinada es menos efectiva que la de cada uno de los antibióticos por separado (p. ej., penicilina más tetraciclina, o cloranfenicol con β -lactámicos o aminoglucósidos).

■ Mecanismo de acción de los antibióticos

Se denominan **antibióticos bacteriostáticos** aquellos que inhiben el crecimiento bacteriano, de forma que la eliminación de la bacteria queda a cargo de los mecanismos de defensa del huésped (**Figura 2.1**). Pueden actuar de diversas formas:

- Inhiben la síntesis proteica, alterando la subunidad 50S (anfenicoles, lincosamidas o macrólidos) o 30S del ribosoma (tetraciclinas).
- Inhiben la síntesis de ácido fólico bacteriano (sulfamidas).

Los **antibióticos bactericidas** eliminan por sí mismos las bacterias. Pueden actuar mediante:

- La inhibición de la síntesis de la pared celular bacteriana (β -lactámicos, glucopéptidos y fosfomicina).
- La interferencia con el ADN bacteriano (nitroimidazoles, quinolonas y nitrofurantoína).
- La inhibición de la síntesis proteica mediante alteración de la subunidad 30S (aminoglucósidos, para los que también se postulan otros mecanismos complementarios).

■ Mecanismo de resistencia de los antibióticos

La aparición de **resistencias** es un proceso natural que se ocasiona por la selección de mutantes (cepas que, dentro de la población bacteriana, presentan alguna ventaja que favorece su supervivencia).

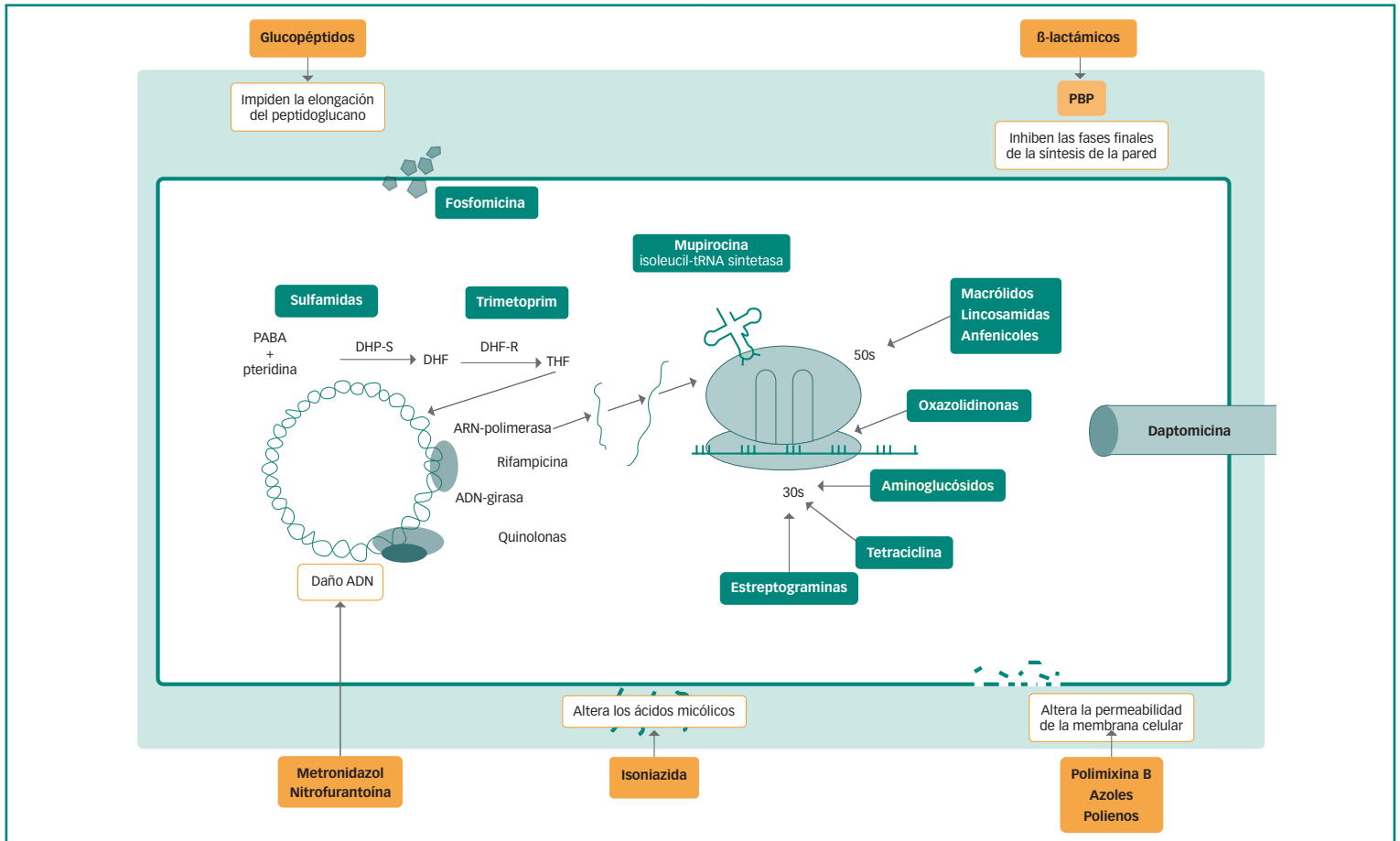


Figura 2.1. Mecanismos de acción de los principales grupos de antibióticos.

Los principales mecanismos de resistencia incluyen (en un mismo microorganismo pueden coexistir varios):

- Pérdida de porinas y alteración de la entrada del antibiótico (aminoglucósidos, fosfomicina, β-lactámicos, metronidazol).
- Expulsión del antibiótico mediante bombas específicas dependientes de energía (macrólidos de 14 y 15 átomos de carbono, quinolonas, tetraciclinas, cloranfenicol).
- Inactivación enzimática (β-lactámicos, aminoglucósidos, cloranfenicol). Un mecanismo especialmente relevante consiste en la producción de β-lactamasas, capaces de hidrolizar el anillo β-lactámico ► **MIR 12-13, 225**.
- Alteración de la diana ribosomal (macrólidos, tetraciclinas, clindamicina, linezolid).
- Alteración del precursor de la pared bacteriana (glucopéptidos).
- Alteración de la diana terapéutica (β-lactámicos, rifampicina, quinolonas, cotrimoxazol).
- Hiperproducción enzimática (trimetoprim, sulfamidas).
- Vía metabólica alternativa (trimetoprim, sulfamidas).

Recordar

- Las bacterias producen múltiples tipos de β-lactamasas: desde las de actividad más limitada, como las penicilinasas de los estafilococos (que solo hidrolizan las penicilinas naturales), hasta las más potentes, como las de espectro extendido de los bacilos gramnegativos (que son capaces de hidrolizar todos los β-lactámicos con excepción de los carbapenémicos) ► **MIR 22-23, 164**.

2.2. Antibióticos β-lactámicos

En los siguientes apartados se estudian las características y usos de los antibióticos β-lactámicos.

Mecanismo de acción

Los antibióticos β-lactámicos inhiben la biosíntesis de la pared celular bacteriana en sus fases finales, bloqueando la actividad transpeptidasa, carboxipeptidasa y transglucosidasa (entre otras) de las proteínas fijadoras de penicilina (PBP, del inglés *penicillin-binding proteins*). Son bactericidas ► **MIR 12-13, 225**.

Comprenden las penicilinas, las cefalosporinas, los carbapenémicos y los monobactámicos (**Tabla 2.1**).

Mecanismo de resistencia

Pueden darse varios mecanismos de resistencia:

- **Hidrólisis** del fármaco por diversos tipos de β-lactamasas ► **MIR 12-13, 225**.
- **Alteración de las PBP**. Este es, por ejemplo, el mecanismo presente en *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (alteración de la PBP2a que está codificada con el gen *mecA*) ► **MIR 18-19, 62**, neumococo resistente a penicilina (alteración de PBP1a, PBP2b y PBP2x), y *Enterococcus faecium* resistente a ampicilina (alteración de PBP4 y PBP5).

	CLASE	PARENTERAL	ORAL
Penicilinas de espectro reducido	Sensibles a penicilinasas	Bencilpenicilina o penicilina G (penicilina G procaina, penicilina G benzatina)	Fenoximetilpenicilina (penicilina V)
	Resistentes a penicilinasas (antiestafilocócicas)	Nafcilina, oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina, metilicina	Cloxacilina
Penicilinas de espectro amplio	Aminopenicilinas (activas frente a organismos entéricos)	Amoxicilina, ampicilina	Amoxicilina, ampicilina, bacampicilina
	Activas frente a microorganismos entéricos y <i>Pseudomonas</i> :	Carbenicilina, ticarcilina	
	• Carboxipenicilina • Ureidopenicilina	Mezlocilina, azlocilina, piperacilina	
	Combinadas con inhibidores de β -lactamasas	Ampicilina-sulbactam, ticarcilina-ácido clavulánico, piperacilina-tazobactam, amoxicilina-ácido clavulánico	Amoxicilina-ácido clavulánico
Cefalosporinas	1.ª generación: Cocos grampositivos (estafilococos) y algunas enterobacterias	Cefazolina	Cefalexina Cefadroxilo
	2.ª generación: Cocos grampositivos, <i>Haemophilus influenzae</i> y enterobacterias, anaerobios (algunas)	Cefonicid, cefuroxima	Cefaclor, cefixima, cefuroxima
		Cefoxitina, cefotetan (cefamicinas, únicas cefalosporinas activas frente a anaerobios)	
	3.ª generación: Menos activas frente a grampositivos, pero más frente a enterobacterias, <i>Neisseria</i> y <i>Haemophilus influenzae</i>	Cefotaxima, ceftriaxona	Cefditoren
		Ceftazidima (actividad casi exclusiva frente a <i>Pseudomonas</i>) Ceftazidima-avibactam (actividad en presencia de BLEE, hipeproducción de AmpC y ciertas carbapenemasas)	
	4.ª generación: Cocos grampositivos, enterobacterias y <i>Pseudomonas</i>	Cefepima	
	5.ª generación: <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a metilicina y <i>Pseudomonas</i> y otros bacilos gramnegativos multirresistentes	Ceftarolina, ceftobiprole (actividad frente a <i>S. aureus</i> resistente a metilicina)	
		Ceftolozano-tazobactam (actividad frente a cepas multirresistentes de <i>Pseudomonas</i>) Cefiderocol (cefalosporina siderófora)	
Carbapenémicos	β -lactámicos de más amplio espectro. Carecen de actividad frente a <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a metilicina, <i>Enterococcus faecium</i> , <i>Corynebacterium jeikeium</i> y <i>Stenotrophomonas</i>	Imipenem-cilastatina, meropenem, ertapenem (sin actividad frente a <i>Pseudomonas</i>) Combinados con nuevos inhibidores de β -lactamasas: meropenem-vaborbactam, imipenem-cilastatina-relebactam	
Monobactámicos	Bacterias gramnegativas aerobias, incluyendo enterobacterias y <i>P. aeruginosa</i> , carecen de actividad frente a grampositivos y anaerobios	Aztreonam	

Tabla 2.1. Clasificación de los antibióticos β -lactámicos.

- **Disminución de la permeabilidad** de la membrana externa (gramnegativos). Es el mecanismo más habitual en *Pseudomonas aeruginosa* (pérdida de la porina OprD).

Recuerda

- Los β -lactámicos no son activos frente a *Mycoplasma*, pues este género carece de pared celular, ni frente a microorganismos intracelulares como *Chlamydomphila*, *Legionella* o *Rickettsia*.

Clases e indicaciones

Se indican a continuación las principales indicaciones de cada uno de los β -lactámicos.

Penicilinas

Todas las penicilinas presentan un anillo estructural común, el ácido 6-amino-penicilánico (Tabla 2.2). Pueden ser de espectro reducido o ampliado.

• Penicilinas de espectro reducido

Estas pueden ser, a su vez, sensibles o resistentes a penicilinasas.

A. Sensibles a penicilinasas

Son sensibles a las penicilinasas la penicilina G y la penicilina V.

- **Penicilina G.** Es el fármaco de elección en el tratamiento de la sífilis, la actinomicosis, la leptospirosis, la endocarditis por estreptococos del grupo viridans, la meningitis meningocócica y el tétanos. Presenta un espectro de actividad limitado:
 - Cocos grampositivos aerobios: neumococo (aproximadamente



FÁRMACO	INDICACIONES	OBSERVACIONES
Penicilina G	Sífilis, endocarditis estreptocócica, infecciones por <i>Streptococcus pyogenes</i> , leptospirosis, actinomicosis, meningitis meningocócica y tétanos	Su forma oral es la penicilina V (fenoximetilpenicilina)
Ampicilina	<i>Listeria</i> , <i>Enterococcus faecalis</i>	Administración intravenosa y oral (empleada de forma excepcional)
Cloxacilina	Estafilococos sensibles a β -lactámicos	Administración oral (biodisponibilidad herrática) e intravenosa (frecuente desarrollo de flebitis)
Amoxicilina-ácido clavulánico	Amplio espectro frente a grampositivos (neumococo), gramnegativos (enterobacterias) y anaerobios	No tiene actividad frente a <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ni frente a otros gramnegativos de adquisición nosocomial Administración oral e intravenosa
Piperacilina-tazobactam	Mayor espectro que amoxicilina-ácido clavulánico frente a bacilos gramnegativos	Activo frente a <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ► MIR 18-19, 61 Solo administración intravenosa

Tabla 2.2. Penicilinas habitualmente empleadas en la práctica clínica.

el 40% de las cepas en nuestro medio se han hecho resistentes), *Streptococcus pyogenes* y estreptococos del grupo viridans
► **MIR 21-20, 125**.

- Cocos gramnegativos aerobios: *Neisseria meningitidis*.
- Cocos anaerobios: especies de *Clostridium* (excepto *C. difficile*), bacterias de la flora saprofita de la cavidad oral y el tracto digestivo (excepto *Bacteroides fragilis*), *Actinomyces*, *Fusobacterium* y espiroquetas (*Treponema pallidum*, *Borrelia* y *Leptospira*).

La penicilina G puede ser administrada en las siguientes formas:

- **Penicilina G acuosa** en forma de sal sódica o potásica. Se administra por vía intravenosa en dosis de entre 12 y 24.000.000 unidades/día habitualmente cada 4 horas. Es útil, sobre todo, en el tratamiento de la neurosífilis.
- **Penicilina G procaína** de administración intramuscular y absorción retardada. Permite su administración cada 12 horas.
- **Penicilina G benzatina** de absorción lenta y administración intramuscular cada 3-4 semanas. Se emplean en el tratamiento de la sífilis (excepto en las formas con afectación del SNC), la faringitis estreptocócica y la profilaxis de la fiebre reumática.

Recordar

- La penicilina G sigue siendo el tratamiento de elección en la sífilis, la actinomicosis, la faringitis estreptocócica, la endocarditis subaguda por estreptococos del grupo viridans, el carbunco cutáneo y el tétanos.

- **Penicilina V o fenoximetilpenicilina.** Su administración es oral, cada 6 horas. Puede emplearse en el tratamiento y la profilaxis de infecciones no graves de la cavidad oral o la piel y las partes blandas (celulitis).

B. Resistentes a penicilinasas (penicilinas antiestafilocócicas)

- **Nafcilina, oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina y meticilina (penicilinas antiestafilocócicas).** Son de elección en el tratamiento de las infecciones producidas por estafilococos sensibles a β -lactámicos. Sin embargo, el 20% de los aislamientos de *S. aureus* y más del 80% de los estafilococos coagulasa-negativos (sobre todo *S. epidermidis*) son resistentes a la meticilina, circunstancia que implica resistencia a todos los demás β -lactámicos, (con la excepción de algunas cefalosporinas de 5ª generación, como ceftarolina o ceftobiprole) ► **MIR 17-18, 117; MIR 23-24, 97-UG**.

Tienen menor actividad que la penicilina frente a los anaerobios y no son eficaces frente a gonococo ni frente a bacilos gramnegativos.

Recordar

- *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM o SAOR) es resistente a todos los β -lactámicos (exceptuando ceftarolina y ceftobiprole, que son capaces de unirse a la PBP2a). Este patrón de resistencia es más frecuente en pacientes hospitalizados, diabéticos, o que hayan recibido tratamiento antibiótico previo.

• Penicilinas de espectro ampliado

Las penicilinas de espectro ampliado son las siguientes:

- **Aminopenicilinas (ampicilina y amoxicilina).** Amplían el espectro de las bencilpenicilinas a algunos bacilos gramnegativos entéricos: *Escherichia coli* (más del 60% de resistencias), *Proteus mirabilis*, *Salmonella*, *Shigella* y *Haemophilus influenzae* (más del 30% de resistencias). Son los antibióticos de elección en el tratamiento de la meningitis por *Listeria monocytogenes* y en infecciones por *Enterococcus faecalis*. Conservan actividad frente a anaerobios, aunque menor que la penicilina G. La amoxicilina tiene mayor biodisponibilidad por vía oral que la ampicilina (95% frente al 40%) ► **MIR 12-13, 225**.
- **Carboxipenicilinas (carbenicilina, ticarcilina).** Tienen mayor espectro frente a bacilos gramnegativos entéricos, si bien su gran ventaja radica en la actividad frente a *Pseudomonas aeruginosa*.

Recordar

- La ampicilina constituye el tratamiento de elección en las infecciones por *Listeria monocytogenes* y *Enterococcus faecalis*.

- **Ureidopenicilinas (piperacilina, mezlocilina, azlocilina).** Son las penicilinas de más amplio espectro y las más activas frente a *Pseudomonas* ► **MIR 18-19, 61**. Presentan igualmente actividad frente a microorganismos habitualmente resistentes a otras penicilinas, tales como *Serratia*, *Klebsiella* y *Providencia*.
- **Combinaciones de penicilinas de amplio espectro con inhibidores de β -lactamasa (amoxicilina-ácido clavulánico, ampicilina-sulbactam, piperacilina-tazobactam, ticarcilina-ácido clavulánico).** Los inhibidores de β -lactamasa no tienen actividad antimicrobiana *per se*, aunque amplían el espectro del antibiótico junto al que se administran frente a especies de *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *H. influenzae*, *Moraxella*, *Providencia*, *B. fragilis* y estafilococos productores de β -lactamasa no resistentes a meticilina.

No obstante, estos inhibidores de β -lactamasas clásicos no son capaces de inactivar algunos tipos de β -lactamasas más potentes, como las de espectro extendido (BLEE, también denominadas BLEA) o las cefalosporinas cromosómicas de tipo AmpC (presentes en *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Providencia* y *Morganella*).

El **avibactam** es un nuevo inhibidor de β -lactamasas capaz de inactivar la acción de las BLEE y de las cefalosporinas de tipo AmpC. Otros inhibidores recientemente incorporados son el **vaborbactam** y el **relebactam**.

Recuerda

- Ante un bacilo gramnegativo productor de BLEE o con hiperproducción de una cefalosporinasa cromosómica de tipo AmpC se debe recurrir a un carbapenémico o ceftazidima-avibactam.

Reacciones adversas de las penicilinas

La procaina administrada junto a la penicilina G puede producir síntomas neurológicos, mareo o palpitaciones que ceden de manera espontánea en 5-10 minutos.

Los efectos secundarios más importantes son las reacciones de hipersensibilidad (4%), en forma de anafilaxia, nefritis tubulointersticial (metilina o cloxacilina), anemia hemolítica Coombs-positiva, reacciones cutáneas (necrólisis epidérmica tóxica o síndrome de Lyell, síndrome de Stevens-Johnson), leucopenia, fiebre y hepatitis (cloxacilina). Existen reacciones cruzadas con los otros β -lactámicos en un 2% (no así con aztreonam) ► MIR 17-18, 44.

La ampicilina y la amoxicilina pueden provocar un exantema cutáneo en pacientes con mononucleosis infecciosa. Entre otras reacciones figuran efectos gastrointestinales, que van desde una diarrea leve a formas graves de infección por *Clostridioides*. La adición de ácido clavulánico incrementa la frecuencia de la diarrea.

Otros efectos son convulsiones (con altas dosis de penicilina G o imipenem), flebitis (con la administración intravenosa de cloxacilina), insuficiencia cardíaca con las carboxipenicilinas y alteración de la agregación plaquetaria con hemorragias por dosis elevadas de estas últimas. En caso de insuficiencia renal es necesario disminuir la dosis de la mayoría, ya que se eliminan por secreción tubular (90% de la dosis total del fármaco) y por filtración (10% restante). El probenecid interfiere en la secreción tubular y prolonga la vida media de la penicilina acompañante.

Recuerda

- Como regla general, las reacciones cruzadas de hipersensibilidad entre diversos β -lactámicos no afectan al aztreonam.

Cefalosporinas

Las cefalosporinas pueden ser de 1.ª, 2.ª, 3.ª, 4.ª y 5.ª generación.

Cefalosporinas de 1.ª generación

Cefazolina y **cefalexina** son activas frente a cocos grampositivos (estreptococos y estafilococos productores de penicilasa, sensibles a meticilina) y algunos gramnegativos como *E. coli*, *K. pneumoniae* o *P. mirabilis*. Su actividad frente a *H. influenzae* es escasa.

Cefalosporinas de 2.ª generación

La mayor parte se administra por vía parenteral (**cefonicid**, **cefamandol**, **cefuroxima** o **cefoxitina**), aunque algunas de ellas también presentan formulaciones orales (**cefaclor**, **cefuroxima axetilo**).

La **cefuroxima** es la que más se emplea en nuestro medio. Las cefalosporinas de 2.ª generación amplían el espectro de acción frente a gramnegativos, pero de forma variable. Así, la mayoría de los que se administran por vía parenteral (cefonicid, cefamandol) y los administrados por vía oral (cefuroxima) son activos frente a *Haemophilus*, gonococo y cepas de *Enterobacter* y *Proteus*, conservando la actividad frente a los cocos grampositivos. No cubren *Bacteroides*. Sin embargo, las **cefamicinas** (cefoxitina, cefotetán) tienen actividad frente al 40% de las cepas de *B. fragilis* (siendo las únicas cefalosporinas activas frente a anaerobios).

Ninguna cefalosporina de 2.ª generación presenta actividad frente a *Pseudomonas*. Algunos autores clasifican la cefixima (uno de los tratamientos de elección de la uretritis gonocócica), que se administra por vía oral, como de 3.ª generación, por poseer un espectro ligeramente más amplio.

Recuerda

- Las cefalosporinas carecen de actividad frente a enterococos ► MIR 17-18, 61 y, con algunas excepciones (cefamicinas), frente a las bacterias anaerobias.

Cefalosporinas de 3.ª generación

Las cefalosporinas de 3.ª generación pueden ser:

- **De espectro ampliado.** Pueden ser de administración intravenosa (**ceftriaxona**, **cefotaxima**) u oral (**cefditoren pivoxilo**). Son de amplio espectro frente a gramnegativos entéricos. Ceftriaxona y cefotaxima, por su excelente actividad frente a gramnegativos, *Haemophilus*, neumococo y *Neisseria*, por su elevada vida media y los altos niveles que alcanza en sangre y LCR, son el tratamiento empírico de elección para la meningitis bacteriana (excepto la causada por *Listeria*), las infecciones gonocócicas, la salmonelosis y las neumonías adquiridas en la comunidad con criterio de ingreso (en ese caso preferentemente asociadas a un macrólido). No tienen actividad frente a *B. fragilis*, *S. aureus* resistente a meticilina, *Acinetobacter*, *Enterococcus* o *Stenotrophomonas*. Su actividad frente a grampositivos es variable (menor que las de 1.ª generación), siendo muy buena la cefotaxima y ceftriaxona, y mala la ceftazidima. La combinación de ceftazidima con avibactam (un inhibidor de β -lactamasas no β -lactámico) amplía su espectro frente a BLEE, cepas hiperproductoras de AmpC y algunas carbapenemasas (particularmente KPC y Oxa-48).
- **Con actividad frente a *Pseudomonas*.** **Ceftazidima**, que también es activa frente a enterobacterias pero no frente a grampositivos.



● Cefalosporinas de 4.ª generación

Cefemipa posee mayor actividad frente a cocos grampositivos que las de 1.ª generación, y mayor actividad frente a enterobacterias y *Pseudomonas* que las de 3.ª generación. Está indicada en la neumonía intrahospitalaria grave y neutropenias febriles. Carece de actividad frente a bacilos gramnegativos productores de BLEE.

Recuerda

- Ceftazidima-avibactam es activo frente a las cepas de *Klebsiella pneumoniae* productoras de carbapenemasas tipo Oxa-48 o KPC.

● Cefalosporinas de 5.ª generación

Ceftarolina y **ceftobiprole** tienen actividad frente a *S. aureus* resistente a meticilina y vancomicina, estafilococos coagulasa-negativos resistentes a meticilina y *S. pneumoniae* y *E. faecalis* resistentes. Carecen de actividad frente a *E. faecium*. Mantienen actividad frente a algunos gramnegativos (*H. influenzae*, enterobacterias), y menor para *Proteus*, *Providencia* y *Serratia*, siendo inactivo frente a *P. aeruginosa* y *Acinetobacter*.

Ceftolozano-tazobactam es el β -lactámico más potente frente a *P. aeruginosa* (incluyendo cepas multirresistentes), si bien carece de actividad frente a ciertas carbapenemasas y es limitada frente a estafilococos y enterococos. Es útil frente a anaerobios como *B. fragilis*, *Fusobacterium* y *Prevotella*, pero no frente al resto de las especies de *Bacteroides* y grampositivos anaerobios (*Clostridium* spp.).

Cefiderocol (cefalosporina siderófora) se une al hierro libre extracelular a través de su cadena lateral siderófora, lo que permite el transporte activo al espacio periplásmico de las bacterias por los sistemas de captación de sideróforos. Tiene actividad frente a gramnegativos multirresistentes.

● Reacciones adversas a las cefalosporinas

Lo más frecuente son las reacciones de hipersensibilidad (5%) y las reacciones cruzadas con las penicilinas (5-15%). Puede producirse nefrotoxicidad con las de 1.ª generación, sobre todo si se administran asociadas a aminoglucósidos (nefrotoxicidad sinérgica). Pueden producir anemia hemolítica inmunomediada, hemorragias por alteración en la formación de factores de coagulación del complejo protrombina (cefoperazona y cefamandol) y disfunción plaquetaria (moxalactam).

La ingesta de alcohol con estas mismas cefalosporinas producen efecto disulfiram (Antabús®), que consiste en la aparición de náuseas, vómitos y diaforesis por la inhibición de la enzima aldehído-deshidrogenasa. Pueden causar el síndrome de la bilis espesa (colecistitis y colecistitis) con ceftriaxona, particularmente tras su administración prolongada a dosis elevadas.

Recuerda

- El metronidazol y algunas cefalosporinas producen efecto disulfiram (Antabús®) con la ingesta concomitante de alcohol.

Carbapenémicos

Son los antibióticos β -lactámicos de más amplio espectro y los más potentes. El **imipenem** se administra combinado con un inhibidor de la dehidropeptidasa renal, la **cilastatina**, que permite al fármaco eludir la inactivación renal y alcanzar niveles más altos en la orina.

Imipenem-cilastatina es el antibiótico de elección en las complicaciones infecciosas intraabdominales de la pancreatitis. Se reservan como tratamiento empírico en infecciones nosocomiales graves por organismos multirresistentes ▶ MIR 16-17, 53.

Meropenem no precisa de la coadministración con la cilastatina. Su espectro de acción es casi superponible, aunque el imipenem es algo más activo frente a cocos grampositivos mientras que el meropenem lo es frente a bacilos gramnegativos. Ambos poseen excelente actividad *in vitro* contra todos los patógenos bacterianos (incluidos anaerobios), a excepción de *Corynebacterium jeikeium*, *Xanthomonas*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *S. aureus* resistente a meticilina y enterococo resistente a vancomicina.

Ertapenem tiene un espectro de acción menor que los anteriores (no es activo frente a *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* o *Burkholderia cepacia*), por lo que no debe emplearse en infecciones intrahospitalarias. No obstante, presenta la ventaja de que se puede administrar una sola vez al día en infecciones adquiridas en la comunidad (neumonías e infecciones intraabdominales).

Recientemente se han desarrollado combinaciones entre carbapenémicos y nuevos inhibidores de β -lactamasas: **meropenem-vaborbactam** e **imipenem-cilastatina-relebactam**. Son útiles frente a gramnegativos multirresistentes (particularmente por producción de ciertas carbapenemasas como KPC) (Tabla 2.3).

CLASE MOLECULAR DE AMBLER	CARACTERÍSTICAS ESTRUCTURALES	EJEMPLOS REPRESENTATIVOS	COMENTARIOS
Clase A	Serín- β -lactamasas (presentan un residuo de serina en su sitio activo)	KPC	Son inhibidas por avibactam, vaborbactam y relebactam
Clase B	Metallo- β -lactamasas (presentan uno o dos átomos de Zn en su sitio activo)	NDM, VIM, IMP	No son inhibidas por avibactam, vaborbactam o relebactam No hidrolizan a los monobactámicos
Clase D	Serín- β -lactamasas (presentan un residuo de serina en su sitio activo)	Oxa-48	Son inhibidas por avibactam (pero no por vaborbactam o relebactam) La Oxa-48 es la carbapenemasa más frecuente en nuestro medio

Tabla 2.3. Principales tipos de carbapenemasas.

Recorda

- El ertapenem, a diferencia de los demás carbapenémicos, carece de actividad frente a *Pseudomonas*.

Recorda

- En la actualidad se está asistiendo a un incremento en la incidencia de infecciones productoras de carbapenemasas, que son β -lactamasas capaces de hidrolizar a los carbapenémicos (y por lo general a todos los demás β -lactámicos, con algunas excepciones).

Monobactámicos

El **aztreonam** es el único agente dentro de este grupo. Únicamente presenta actividad frente a bacilos gramnegativos (incluyendo *P. aeruginosa*) (Tabla 2.4). Su otra ventaja es que puede utilizarse en pacientes alérgicos a la penicilina, ya que no suele presentar reacciones cruzadas de hipersensibilidad con otros β -lactámicos. Mantienen su actividad en presencia de carbapenemasas de tipo metalo- β -lactamasas (como NDM o VIM), por lo que podrían ser útiles en el tratamiento de este tipo de infecciones.

FÁRMACO	OBSERVACIONES
Cefalosporinas	3.ª generación: ceftazidima (escasa actividad frente a grampositivos) 4.ª generación: cefepima (mejor actividad frente a grampositivos), ceftazidima-avibactam (activa frente a BLEE y ciertas carbapenemasas) 5.ª generación: ceftozolano-tazobactam (actividad frente a cepas multirresistentes), cefiderocol
Carboxipenicilinas y ureidopenicilinas	Piperacilina-tazobactam (única penicilina con actividad antipseudomónica disponible en nuestro medio)
Carbapenémicos	Meropenem, imipenem-cilastatina, nuevas asociaciones con β -lactamasas (meropenem-vaborbactam, imipenem-cilastatina-relebactam)
Monobactámicos	Aztreonam (solo presenta actividad frente a gramnegativos)
Aminoglucósidos	Particularmente amikacina
Quinolonas	Particularmente ciprofloxacino (único antipseudomónico que puede administrarse por vía oral, si bien la tasa de resistencia es elevada)
Otros	Colistina, fosfomicina

Tabla 2.4. Fármacos con actividad frente a *Pseudomonas aeruginosa*.

Otras consideraciones sobre los β -lactámicos

Los β -lactámicos son antibióticos tiempo-dependientes, generalmente de vida media corta, y con escaso efecto posantibiótico. Por tanto, su actividad depende del tiempo (intervalo entre dosis) durante el cual

su concentración supere la concentración mínima inhibitoria (CMI) del microorganismo. Según diferentes estudios *in vitro*, la concentración a la que se alcanza la máxima actividad bactericida es de cuatro veces la CMI (CMI x 4).

Aplicando estos conceptos a diferentes modelos de simulación, se ha podido establecer que el parámetro farmacocinético/farmacodinámico (PK/PD) que mejor se correlaciona con la eficacia clínica de los β -lactámicos es el tiempo durante el cual la concentración de antibiótico libre se mantiene por encima de la CMI ($T > CMI$).

Un antibiótico β -lactámico intravenoso puede administrarse en diferentes pautas: como **bolos intermitentes** (infusión rápida durante 30 minutos), como **perfusión extendida** (la misma dosis se administra a lo largo de un período de 3-4 horas), o en **infusión continua** (la dosis total diaria se administra a lo largo de las 24 horas a un ritmo de perfusión constante).

La prolongación de los tiempos de administración (infusión) del antibiótico, ya sea en forma de perfusión extendida o infusión continua, parece ser una estrategia efectiva para alcanzar mejor los objetivos PK/PD ($T > CMI$) y, consecuentemente, reducir la probabilidad de aparición de resistencias al mantener concentraciones en sangre estables por encima de la ventana de selección de mutantes. Además, permite mejorar la penetración en determinados focos de infección (cutáneo, intraabdominal, pulmonar, etc.), y el perfil de seguridad (p. ej., la neurotoxicidad por carbapenémicos es más probable a elevadas concentraciones séricas, como las que aparecen cuando se administran a altas dosis en bolos intermitentes).

Factores como la estabilidad fisicoquímica del antibiótico durante 24 horas, la disponibilidad de bombas de infusión, la viabilidad de accesos venosos, la compatibilidad con medicaciones concomitantes, etc., pueden ser limitantes a la hora de administrar el antibiótico en perfusión continua.

De momento, los beneficios clínicos de esta estrategia de administración se han demostrado sobre todo con el uso de carbapenémicos, en pacientes críticos con infecciones por bacterias multirresistentes (especialmente gramnegativos, como *P. aeruginosa* multirresistente, enterobacterias productoras de carbapenemasas, *Acinetobacter*, etc.).

Recorda

- En caso de pacientes con infecciones graves por gramnegativos con CMI cercanas al punto de corte definitoria de resistencia, una opción a considerar es la perfusión extendida o infusión continua de un carbapenémico.

2.3. Glucopéptidos y lipoglucopéptidos

A continuación se revisan las características y usos de este tipo de antibióticos.



Mecanismo de acción

Se unen a los precursores del peptidoglucano e impiden la adición de nuevas subunidades (elongación) a la pared bacteriana en formación. Tienen un efecto bactericida lento.

Entre los glucopéptidos disponibles se encuentran la **vancomicina** y la **teicoplanina**. Los lipoglucopeptidos (**dalbavancina**) son derivados semi-sintéticos de los glucopéptidos que presentan una acción bactericida más potente y un efecto posantibiótico muy prolongado.

Únicamente se pueden administrar por vía parenteral (excepto la teicoplanina, que, además, se puede administrar por vía intramuscular). La única excepción es el empleo de vancomicina por vía oral para el tratamiento de la diarrea por *C. difficile*.

En comparación con la vancomicina, que es el fármaco más empleado de este grupo, la teicoplanina tiene una vida media más prolongada. La dalbavancina presenta una vida media superior a las 300 horas que permite su administración en forma de dosis única o en dos dosis (con un intervalo de una semana entre ambas).

Recordar

- El tratamiento de elección de la diarrea por *C. difficile*, tanto en episodios leves como moderados o graves, es la vancomicina oral.

Mecanismo de resistencia

La resistencia está mediada por enzimas que reemplazan el aminoácido terminal del precursor pentapeptídico a partir del cual se forma el peptidoglucano, impidiendo la unión del antibiótico.

Indicaciones

El espectro de los glucopéptidos se limita exclusivamente a los cocos gram-positivos ► MIR 14-15, 207; MIR 12-13, 220, principalmente enterococos, estreptococos y estafilococos. *Listeria monocytogenes* suele ser susceptible, así como *Actinomyces* y *Clostridium*.

Las bacterias gramnegativas son intrínsecamente resistentes a todos los glucopéptidos y lipoglucopeptidos.

Vancomicina es una alternativa para el tratamiento de infecciones por *S. aureus* resistente a meticilina (Tabla 2.5). Además, es útil en la meningitis por pneumococo resistente a cefalosporinas o en infecciones por *C. jeikeium*, así como en alérgicos a la penicilina. Por vía oral, únicamente es útil en el tratamiento de la diarrea por *C. difficile*. En hospitales de Estados Unidos y otros países se están encontrando con frecuencia crecientes poblaciones de *Enterococcus faecium* resistentes a vancomicina. **Teicoplanina** tiene un espectro similar.

Dalbavancina, cuyo espectro de actividad es similar al de los glucopéptidos, está aprobada para en el tratamiento de las infecciones de la piel y las partes blandas.

FÁRMACO	CARACTERÍSTICAS RELEVANTES
Glucopéptidos	Acción bactericida lenta Nefrotoxicidad (habitualmente reversible) Síndrome del "hombre rojo" (sobre todo con vancomicina)
Daptomicina	Rápidamente bactericida Ausencia de nefrotoxicidad No es útil en neumonía
Oxazolidinonas	Bacteriostáticas Posibilidad de administración oral Riesgo de neuropatía óptica y de trombocitopenia Interacción con los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) (linezolid, no tedizolid)
Tigeciclina	Bacteriostático
Rifampicina	Solo se emplea en asociación con otro agente (efecto sinérgico) Rápida inducción de resistencias en monoterapia
Dalbavancina	Indicada en infección de piel y partes blandas. Prolongada vida media. Administración en dosis única o 2 dosis (con intervalo de 1 semana entre ambas)
Fosfomicina	Solo se utiliza en asociación con otro agente (efecto sinérgico)

Tabla 2.5. Fármacos con actividad frente a *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.

Reacciones adversas

La reacción adversa más característica de la vancomicina es el llamado cuadro del "hombre rojo" (eritrodermia de cara y tercio superior del tronco), que aparece en relación con la dosis y la rapidez de infusión (cuando se administra en menos de 60 minutos) y es el resultado de la liberación de histamina en respuesta a la administración de este fármaco (no suele ocurrir con la teicoplanina).

Otros efectos adversos de los glucopéptidos son la ototoxicidad (actualmente muy infrecuente) y la nefrotoxicidad, que se potencia con el uso concomitante de aminoglucósidos u otros nefrotóxicos.

2.4. Aminoglucósidos

A continuación se detallan los usos y propiedades de esta clase de antibióticos.

Mecanismo de acción

Inhiben la síntesis proteica, uniéndose de forma irreversible a la subunidad 30S del ribosoma (si bien se postulan otros mecanismos de acción mal caracterizados). Son bactericidas y tienen un efecto postantibiótico prolongado, circunstancia que permite su administración cada 24 horas. Son el mejor ejemplo de antibióticos concentración-dependientes.

El parámetro PK/PD que mejor predice su eficacia es el denominado cociente inhibitorio (cociente entre la concentración máxima en sangre y la CMI del microorganismo).

Mecanismo de resistencia

La resistencia se produce a través de enzimas modificadoras (codificadas por plásmidos), capaces de inactivar a los aminoglucósidos.

Indicaciones

Su espectro se limita a bacterias gramnegativas aerobias facultativas (incluyendo *P. aeruginosa*) y a cocos grampositivos como estafilococos, estreptococos y enterococos. Carecen de actividad frente a anaerobios. Asociados a β -lactámicos ejercen un efecto bactericida sinérgico en el tratamiento de bacteriemias por gramnegativos o de la endocarditis estafilocócica o enterocócica. Igualmente son útiles en el tratamiento de infecciones graves de tracto urinario superior.

Con excepción de **paromomicina**, solo se pueden administrar por vía parenteral al ser su biodisponibilidad oral muy baja ▶ **MIR 16-17, 57; MIR 12-13, 220**.

Difunden con dificultad a los tejidos, particularmente LCR, pulmón y próstata. **Amikacina** es el aminoglucósido que menos se inactiva por enzimas bacterianas y el de mayor actividad antipseudomónica, por lo que se suele reservar para el tratamiento de infecciones nosocomiales graves o en pacientes inmunodeprimidos (neutropénicos). **Estreptomycin** es el fármaco de elección en el tratamiento de la tularemia, la peste, el muermo y la brucelosis (**Tabla 2.6**).

AMINOGLUCÓSIDO	INDICACIONES	COMENTARIO
Gentamicina	El más activo frente a estafilococos (efecto sinérgico en la endocarditis)	El más nefrotóxico
Amikacina	El más activo frente a <i>P. aeruginosa</i>	
Tobramicina	Profilaxis de infecciones respiratorias en pacientes con fibrosis quística	Se puede usar en aerosol
Estreptomycin	Tuberculosis, tularemia, brucelosis, muermo (melioidosis) y peste	El más ototóxico
Paromomicina	Amebicida luminal	El único empleado por vía oral
Neomicina	Más tóxico	Tópico

Tabla 2.6. Aminoglucósidos más empleados.

Recordar

- Los siguientes antibióticos carecen de actividad frente a microorganismos anaerobios: aminoglucósidos, glucopéptidos, cefalosporinas (excepto cefoxitina y cefotetan), quinolonas (excepto las de 4.ª generación) y macrólidos.

Reacciones adversas

Se pueden observar tres reacciones adversas:

- Nefrotoxicidad** (5-10%). Producen una lesión del túbulo, proximal que cursa con fracaso renal poliúrico habitualmente reversible.

Hay cofactores que influyen en el riesgo de nefrotoxicidad: edades extremas, depleción de volumen y uso concomitante de otros fármacos, AINE o furosema. Hay que ajustar la dosis con arreglo a la función renal. La gentamicina es el fármaco más nefrotóxico del grupo.

- Otototoxicidad** (1%). Se produce tanto a nivel auditivo como vestibular y puede ser irreversible. La estreptomycin es el más ototóxico.
- Bloqueo neuromuscular**. Puede ser tanto presináptico como postsináptico, por lo que están contraindicados en pacientes con *miastenia gravis* y síndrome miastenoforme de Lambert-Eaton.

Recordar

- Los aminoglucósidos están contraindicados en la *miastenia gravis* y en el síndrome miastenoforme de Lambert-Eaton.

2.5. Macrólidos y macrocíclicos

A continuación se analizan las características de este tipo de antibióticos.

Mecanismo de acción

Inhiben la síntesis proteica, uniéndose a la subunidad 50S del ribosoma. Son generalmente bacteriostáticos. Tienen efecto posantibiótico prolongado.

Mecanismo de resistencia

La resistencia está mediada por una enzima (codificada por el gen *ermA*) que induce la metilación de la molécula 23S del ARN ribosómico, interfiriendo en la unión del antibiótico a su diana. Este mecanismo da lugar a una resistencia cruzada entre todos los macrólidos, las lincosamidas y las estreptograminas B (fenotipo MLS_B). Esto implica que la resistencia a uno de estos fármacos puede ser inducida en el curso del tratamiento con cualquiera de los otros (p. ej., aparición de resistencia a macrólidos durante la administración de clindamicina).

Otro posible mecanismo de resistencia consiste en la disminución de la acumulación intracelular del fármaco mediante una bomba de expulsión activa. Este mecanismo confiere resistencia exclusivamente a los macrólidos de 14 y 15 átomos de carbono (fenotipo M), manteniendo su actividad los de 16 átomos (**josamicina** y **espiramicina**).

Indicaciones

El espectro de acción de los macrólidos incluye cocos y bacilos grampositivos, bacilos gramnegativos no entéricos (*Haemophilus*, *Neisseria*, *Campylobacter* o *Legionella*), microorganismos de crecimiento intracelular (*Mycoplasma* y *Chlamydia*), micobacterias y protozoos (*Toxoplasma* o *Babesia*).



Recomenda

- La azitromicina es una alternativa a la doxiciclina en el tratamiento de la uretritis no gonocócica (dosis única de 1 g).

Constituyen una opción de tratamiento en las neumonías atípicas (en las que hay implicados con gran frecuencia microorganismos intracelulares) e infecciones por *Legionella*, *Campylobacter*, *Mycoplasma*, *Bartonella henselae*, *Ureaplasma* y *Rhodococcus equi*.

No son útiles en monoterapia en la neumonía neumocócica, ya que la tasa de resistencia de *S. pneumoniae* en nuestro medio supera el 40%. La resistencia en *S. pyogenes*, por su parte, es del 25%. No obstante, la adición de un macrólido al tratamiento con un β -lactámico puede mejorar de forma indirecta el pronóstico de los pacientes con neumonía (se cree que mediante un mecanismo inmunomodulador).

Recomenda

- Debido a la elevada tasa de resistencias, los macrólidos no deben emplearse en monoterapia para el tratamiento de infecciones neumocócicas en nuestro medio.

Pueden emplearse en la faringitis estreptocócica y la uretritis, así como en infecciones de la piel y partes blandas causadas por estreptococo del grupo A en alérgicos a penicilina. **Azitromicina** es más activa frente a *Chlamydia* y *Haemophilus*. **Claritromicina** es el antibiótico más activo frente a *Helicobacter pylori*.

Recientemente se ha incorporado un nuevo fármaco de estructura similar a la de los macrólidos (es un macrocíclico), **fidaxomicina**, que bloquea la ARN-polimerasa por un mecanismo diferente a la rifampicina y tiene actividad bactericida tiempo-dependiente frente a *C. difficile* y otras especies de *Clostridium*. Presenta escasa sensibilidad frente al resto de los microorganismos. Se administra vía oral exclusivamente, y está indicado en la infección por *C. difficile* en pacientes graves, con riesgo de evolución tórpida o elevado riesgo de recidiva.

Recomenda

- La fidaxomicina es un macrocíclico de administración oral indicado para el tratamiento de la infección por *C. difficile* con elevado riesgo de recidiva.

Se absorben bien por vía oral y se eliminan por vía biliar (es preciso disminuir la dosis en caso de insuficiencia hepática). La **eritromicina** bloquea el sistema del citocromo P-450, aumentando los niveles de tacrolimus, teofilina, digoxina, carbamazepina, estatinas y antihistamínicos, lo que favorece su toxicidad ► MIR 13-14, 84-DG.

La **azitromicina** se acumula intracelularmente, lo que permite la administración de dosis únicas. No pasan la barrera hematoencefálica y son seguras en niños y embarazadas ► MIR 21-22, 56.

Recomenda

- Aunque los macrólidos son activos frente a *Legionella pneumophila*, las quinolonas respiratorias constituyen actualmente el tratamiento de elección.
- Los macrólidos son el tratamiento de elección de la tos ferina, la diarrea por *C. jejuni* y la enfermedad por arañazo de gato.

Reacciones adversas

Los efectos adversos más frecuentes son gastrointestinales, de naturaleza dosis-dependiente. Claritromicina y azitromicina presentan mejor tolerancia digestiva que **eritromicina** (de hecho, en ocasiones se emplea como procinético).

Entre las reacciones menos habituales figuran la hepatotoxicidad (hepatitis colestásica), la ototoxicidad en personas de avanzada edad y la prolongación del intervalo QT con desarrollo de taquicardia ventricular y muerte súbita. La fidaxomicina se tolera muy bien y raramente produce náuseas, vómitos, flatulencia o estreñimiento.

Recomenda

- Los macrólidos, la mefloquina y las quinolonas (excepcionalmente) pueden prolongar el intervalo QT y provocar una taquicardia ventricular polimórfica (*torsade de pointes*).

2.6. Lincosamidas

En este apartado se describen las propiedades de esta clase de antibióticos.

Mecanismo de acción

Las lincosamidas (**clindamicina**) inhiben la síntesis proteica al unirse a la subunidad 50S del ribosoma. Son bacteriostáticas en la mayor parte de los casos, pero bactericida en algunos (estafilococos y algunas cepas de *Bacteroides*).

Mecanismo de resistencia

La resistencia se genera a través de la producción de una enzima que metila el ARN ribosómico.

Indicaciones

Clindamicina se puede administrar tanto por vía venosa como intramuscular. Es activa frente a cocos grampositivos (estreptococo, neumococo y estafilococo).

Es de amplio espectro de actividad contra anaerobios estrictos grampositivos y gramnegativos (aunque presentan resistencia, al menos, del 30% de las cepas de *B. fragilis*). Carece de actividad frente a bacilos gramnegativos entéricos. Es un agente alternativo muy útil en infecciones por anaerobios o por grampositivos en alérgicos a β -lactámicos.

Son sensibles ciertas cepas de *Toxoplasma gondii* y *Plasmodium falciparum*. También se puede emplear en el tratamiento de las infecciones por *Pneumocystis jirovecii* (asociada a primaquina) y *Babesia* (asociada a quinina).

■ Reacciones adversas

El efecto adverso más frecuentemente observado con clindamicina son las molestias digestivas, particularmente la diarrea por *C. difficile*, que tiene lugar hasta en el 20% de los pacientes en el curso de tratamientos prolongados (es el antibiótico que más se asocia a esta complicación).

Recuerda

- Clindamicina es el antibiótico que de forma intrínseca se asocia a un mayor riesgo de diarrea por *C. difficile*. No obstante, y por su limitada utilización hoy día, la mayoría de los casos aparecen en pacientes que previamente habían recibido cefalosporinas o quinolonas.

2.7. Anfenicoles

Se describen las propiedades y usos de estos antibióticos.

■ Mecanismo de acción

Cloranfenicol y **tianfenicol** inhiben la síntesis proteica al unirse de forma reversible a la subunidad 50S del ribosoma. Son bacteriostáticos y muy lipofílicos, por lo que difunden muy bien a través de la barrera hematoencefálica.

■ Mecanismo de resistencia

El mecanismo de resistencia es mediante inactivación por la acetiltransferasa del cloranfenicol.

■ Indicaciones

Poseen un espectro muy amplio frente a grampositivos y gramnegativos, aerobios y anaerobios y todo tipo de microorganismos intracelulares. Cloranfenicol es poco activo frente a estafilococos y enterococos, y nada frente a *Pseudomonas*.

Están indicados en la fiebre tifoidea (son los fármacos más eficaces para evitar las recidivas y el estadio de portador crónico asintomático) y la peste, y son útiles en el tratamiento de la brucelosis y de la meningitis

neumocócica y meningocócica en alérgicos a penicilina, entre otros. No obstante, en nuestro medio no constituyen el tratamiento de elección en ninguna de estas entidades debido a la potencial gravedad de su toxicidad medular.

■ Reacciones adversas

- Cloranfenicol puede producir dos tipos de toxicidad medular:
 - Pancitopenia dosis-dependiente, de carácter reversible.
 - Anemia aplásica, idiosincrásica e irreversible (incidencia de 1/25.000-40.000 tratamientos).
 En prematuros y lactantes puede causar un "síndrome gris", debido a la incapacidad para metabolizar el fármaco (por inmadurez hepática y renal del recién nacido), con cianosis, distrés respiratorio, hipotensión y muerte. Puede ocasionar hemólisis en pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.
- **Tianfenicol** no produce anemia aplásica y tiene menor toxicidad en general.

Estos dos antibióticos están contraindicados en el primer trimestre del embarazo, durante la lactancia, y en casos de insuficiencia hepática y alteraciones hematológicas.

2.8. Tetraciclinas y glicilciclinas

Estos antibióticos se caracterizan por las siguientes propiedades.

■ Mecanismo de acción

Tetraciclina, **doxiciclina** y **minociclina** inhiben la síntesis proteica al unirse de forma reversible a la subunidad 30S del ribosoma. Son bacteriostáticas.

■ Mecanismo de resistencia

Disminuye la acumulación intracelular del fármaco debido a una bomba de evacuación activa, codificada por plásmidos.

■ Indicaciones

Son de amplio espectro frente a grampositivos y gramnegativos. Constituyen el tratamiento de elección en el granuloma inguinal, la brucelosis (asociado a estreptomycin o rifampicina), el cólera, las infecciones por espiroquetas (borreliosis de Lyme), la rickettsiosis, la fiebre Q, las infecciones por *Chlamydia* y la infección granulomatosa cutánea por *Mycobacterium marinum*.

En pacientes alérgicos a la penicilina, se pueden utilizar en el tratamiento de la leptospirosis, la sífilis (primaria y secundaria, no en la terciaria), la actinomicosis y las infecciones cutáneas y de partes blandas por cocos grampositivos. Son útiles en las enfermedades de transmisión sexual (uretritis no gonocócica) y en el acné.



Tigeciclina es un antibiótico perteneciente a la familia de las glicilclinas (relacionadas con las tetraciclinas). Presenta mayor eficacia y espectro de acción (incluyendo cepas de *S. aureus* resistentes a meticilina y enterococos resistentes a vancomicina) Sin embargo, es bacteriostática como las tetraciclinas y no cubre *P. aeruginosa*. Tiene muy buena actividad frente a anaerobios.

Recuerda

- Ertapenem y tigeciclina son dos antibióticos de amplio espectro que carecen de actividad frente a *Pseudomonas aeruginosa*.

■ Reacciones adversas

Las tetraciclinas están contraindicadas en caso de insuficiencia renal avanzada, excepto la doxiciclina. Las reacciones adversas más frecuentes son los efectos gastrointestinales. Su absorción se altera con las comidas y con determinados fármacos (hierro y antiácidos). Pueden provocar reacciones cutáneas de fotosensibilidad y facilitan la aparición de candidiasis vaginal.

Están contraindicadas en los niños porque provocan coloración permanente en el esmalte dental (menos frecuente con la doxiciclina). Son teratógenas por alteración en la mineralización ósea. Se han descrito casos de hepatotoxicidad grave, principalmente en embarazadas.

La minociclina puede provocar vértigo en aproximadamente un 70% de las mujeres que reciben el fármaco (es la única tetraciclina que atraviesa la barrera hematoencefálica). Pueden ocasionar hipertensión intracraneal benigna.

La tigeciclina puede producir pancreatitis aguda.

2.9. Sulfamidas

A continuación se revisan las características y usos de este tipo de antibióticos.

■ Mecanismo de acción

Sulfametoxazol, **sulfisoxazol** y **sulfadiazina** (entre otras sulfamidas) inhiben competitivamente la enzima dihidropteroato-sintetasa, implicada en la biosíntesis del ácido fólico (bloqueando así el metabolismo bacteriano). **Trimetoprim** (una diaminopirimidina) es un inhibidor competitivo de la dihidrofolato-reductasa. Tanto las sulfamidas como las diaminopirimidinas son bacteriostáticas cuando se administran de forma independiente. **Cotrimoxazol**, combinación de trimetoprim y sulfametoxazol, presenta, en cambio, efecto bactericida.

■ Mecanismo de resistencia

El mecanismo de resistencia consiste en la producción de dianas no reconocidas por los fármacos para eludir el bloqueo metabólico.

■ Indicaciones

Trimetoprim-sulfametoxazol (cotrimoxazol) es bactericida frente a bacterias gramnegativas anaerobias facultativas y estafilococos. Presenta una actividad discreta frente a algunos estreptococos y carece de actividad frente a anaerobios. Las sulfamidas en monoterapia rara vez se utilizan en el tratamiento de infecciones bacterianas, aunque figuran como fármaco de elección en el tratamiento de la lepra (dapsona), las infecciones por *Nocardia* y la toxoplasmosis (sulfadiazina, en este caso combinada con pirimetamina).

La combinación de sulfadoxina y pirimetamina es eficaz frente a cepas de *P. falciparum* resistentes a cloroquina. **Cotrimoxazol** está indicado en infecciones de tracto urinario no complicadas y en la otitis media. Es de primera elección en el tratamiento y profilaxis de la infección por *P. jirovecii*; puede utilizarse en infecciones de vías aéreas superiores en las que se sospecha infección por *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis* y en infecciones gonocócicas. Asimismo, es el tratamiento de elección de la diarrea por ciertos coccidios (*Isospora* y *Cyclospora*).

■ Reacciones adversas

Las reacciones adversas pueden ser de diversos tipos:

- **Fenómenos de hipersensibilidad:** desde exantemas hasta síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell); también reacciones de fotosensibilidad.
- **Hiperpotasemia:** en dosis altas, trimetoprim inhibe la secreción renal de potasio.
- **Complicaciones hematológicas:** agranulocitosis (sobre todo en pacientes con infección VIH), anemia hemolítica (déficit de glucosa-6 fosfato deshidrogenasa), anemia megaloblástica y trombocitopenia.
- **Insuficiencia renal:** precipitación tubular de la forma cristalizada del fármaco, principalmente con sulfamidas de acción prolongada (sulfadiazina).
- **Ictericia y kernícterus en neonatos:** por desplazamiento de la bilirrubina en los sitios de unión de las proteínas. Están contraindicadas en recién nacidos y en el último trimestre de embarazo.

Recuerda

- Las sulfamidas, primaquina, ácido nalidíxico, nitrofurantoína, dapsona, isoniácida, algunos AINE y el azul de metileno están contraindicados en pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (favismo).

Recuerda

- Cotrimoxazol es el antibiótico de elección en el tratamiento de la toxoplasmosis, la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, la nocardiosis y la infección por *Stenotrophomonas maltophilia*.

2.10. Quinolonas

A continuación vamos a ver las propiedades de las quinolonas.

■ Clasificación

La clasificación de las quinolonas se detalla en la **Tabla 2.7**.

GENERACIÓN	ESPECTRO DE ACTIVIDAD	AGENTES
1. ^a	Activas exclusivamente frente a enterobacterias de localización urinaria (uropatógenos)	Ácido pipemídico Ácido nalidixico
2. ^a	Activas frente a bacilos gramnegativos aerobios	Norfloxacin Ciprofloxacino (la más activa frente a <i>P. aeruginosa</i>) Ofloxacino
3. ^a	Activas frente a bacilos gramnegativos y cocos grampositivos aerobios (particularmente neumococo)	Levofloxacino
4. ^a	Activas frente a bacilos gramnegativos, cocos grampositivos aerobios y anaerobios	Moxifloxacino Clinafloxacino Gatifloxacino Nemonoxacino

Tabla 2.7. Clasificación de las quinolonas.

■ Mecanismo de acción

Las quinolonas inhiben de la actividad de la ADN-girasa (topoisomerasa II) y de la topoisomerasa IV bacterianas. Son bactericidas.

■ Mecanismo de resistencia

La resistencia puede generarse por dos mecanismos:

- Mutaciones en la ADN-girasa diana.
- Disminución de la acumulación intracelular del fármaco.

■ Indicaciones

Son antibióticos de muy amplio espectro. El **ácido nalidixico** y el **ácido pipemídico** (quinolonas de 1.^a generación) únicamente son útiles en infecciones de tracto urinario no complicadas, y están actualmente en desuso. Tienen excelente actividad contra la mayoría de los gramnegativos. **Ciprofloxacino** es potencialmente útil por vía oral frente a *Pseudomonas* (aunque muchas de las cepas son resistentes). Son muy activos frente a gérmenes intracelulares como *Rickettsia*, *Chlamydia*, *Mycoplasma* o *Legionella*, y frente a muchas micobacterias.

Las de 3.^a (**levofloxacino**) y 4.^a generación (**moxifloxacino**, **clinafloxacino**, **gatifloxacino**, **nemonoxacino**) son muy activas frente a microorganismos grampositivos, incluidas las cepas resistentes de neumococos y estafilococos ▶ **MIR 12-13, 220**. Las de 4.^a generación son las únicas activas frente a los anaerobios. Figuran entre los fármacos de elección para el tratamiento de las infecciones urinarias complicadas, orquiopididimitis, prostatitis, gastroenteritis bacteriana, fiebre entérica u osteomielitis. Son el tratamiento de elección de la fiebre tifoidea (aunque cerca del 50% de las cepas de *Salmonella no-typhi* pueden ser resistentes en nuestro medio). Todas las quinolonas tienen efecto posantibiótico prolongado.

Recomenda

- Las quinolonas de 1.^a generación se reservan para el tratamiento de infecciones de tracto urinario no complicadas. Las de 2.^a generación (ciprofloxacino) son útiles frente a infecciones por *P. aeruginosa*. Las de 3.^a generación (levofloxacino) tienen muy buena actividad frente al neumococo. Por último, las de 4.^a generación asocian actividad frente a anaerobios.

■ Reacciones adversas

Las reacciones más frecuentes son molestias gastrointestinales y efectos sobre el sistema nervioso central, como insomnio e inestabilidad, cefalea y vértigo.

Las quinolonas están contraindicadas en menores de 8 años y en embarazadas porque lesionan los cartílagos de las articulaciones en desarrollo.

Pueden producir artropatía con dolor, rigidez, artritis (pues son quelantes del magnesio y alteran la actividad de los condrocitos), así como tendinitis y rotura de tendones (sobre todo tendón de Aquiles, y más de la mitad bilaterales).

Muy excepcionalmente producen la prolongación del intervalo QT, así como toxicidad hepática y hepatitis fulminante.

En los últimos años el uso de quinolonas se ha vinculado con un riesgo incrementado de desprendimiento regmatógeno de retina y de aneurisma y disección aórtica.

Recomenda

- En los últimos años el uso de quinolonas se ha vinculado con un riesgo incrementado de desprendimiento de retina, disección aórtica y aneurisma de aorta.

■ Interacciones farmacológicas

Los antiácidos de aluminio, magnesio y calcio y las sales de hierro impiden su absorción.

2.11. Rifamicinas

Se detallan a continuación las características de esta clase de antibióticos, entre los que se encuentran la rifampicina, la rifamicina y la rifabutina.

■ Mecanismo de acción

Las rifamicinas inhiben la polimerasa de ARN dependiente de ADN. Son bactericidas.



■ Mecanismo de resistencia

Se basa en mutaciones de la polimerasa de ARN. Esta resistencia aparece muy rápidamente cuando el antibiótico se emplea la rifampicina en monoterapia, por lo que habitualmente se administra en combinación con otros agentes ▶ MIR 12-13, 220.

■ Indicaciones

La rifampicina posee un amplio espectro: cocos grampositivos (es muy activa frente a estafilococos), cocos gramnegativos (meningococo y gonococo), y bacilos gramnegativos no entéricos. Es muy activa frente a *Legionella*, *C. difficile*, micobacterias (menos del 4% de resistencia primaria a rifampicina), *Chlamydia*, *Rickettsia* y *Rhodococcus*.

Se utiliza siempre combinada con otros fármacos para el tratamiento sinérgico de infecciones graves por *S. aureus* resistente a meticilina, neumonía por *Legionella*, tuberculosis y otras micobacteriosis, endocarditis protésica precoz, brucelosis u osteomielitis.

Se emplea en la quimioprofilaxis en personas con riesgo de meningitis meningocócica. Presenta muy buena actividad frente a las bacterias embebidas en el biofilm que se forma en la superficie de los cuerpos extraños (prótesis articulares o cardíacas o catéteres intravasculares).

■ Reacciones adversas

Puede producir hepatotoxicidad (hepatitis en el 1% de los tratamientos), reacciones de base inmunitaria (20%), tales como síntomas gripales, fiebre, anemia hemolítica, insuficiencia renal (nefritis intersticial inmunoalérgica y glomerulonefritis), y molestias gastrointestinales y exantemas cutáneos. Tiñe de color naranja las secreciones corporales.

■ Interacciones farmacológicas

La **rifampicina** actúa como un potente inductor enzimático del sistema del citocromo P-450, por lo que disminuye los niveles de los fármacos metabolizados por dicho sistema, como los anticonceptivos orales, los anticoagulantes orales y algunos antirretrovirales.

Recuerda

- La rifampicina, el efavirenz, la fenitoína, la carbamazepina, el fenobarbital y la hierba de San Juan son inductores del citocromo P-450 y, por ello, disminuyen los niveles de otros fármacos que se metabolizan a nivel hepático.

2.12. Nitroimidazoles

A continuación vamos a ver las características de los nitroimidazoles.

■ Mecanismo de acción

El metronidazol genera intracelularmente productos metabólicos intermedios reactivos (radicales nitritos) que dañan el ADN por oxidación. Es bactericida.

■ Indicaciones

Su espectro se limita a bacterias y protozoos anaerobios o microaerófilos: *Clostridium* (incluyendo *C. difficile*), *B. fragilis*, *Campylobacter jejuni*, *H. pylori*, *Trichomonas vaginalis*, *Giardia lamblia* y *Entamoeba histolytica*. Actúa como un amebicida tisular, por lo que es útil en el tratamiento de la disentería y el absceso hepático amebianos.

Es uno de los fármacos de elección en el tratamiento de abscesos en los que se sospecha la existencia de bacterias anaerobias (abscesos pulmonares, cerebrales, intraabdominales). Si además existe sospecha de patógenos facultativos o aerobios, se debe asociar a otros antimicrobianos.

Es también uno de los fármacos de elección para el tratamiento de la vaginosis bacteriana y del acné rosácea. Atraviesa muy bien la barrera hematoencefálica, por lo que puede emplearse para infecciones intracerebrales.

Presenta metabolismo biliar con recirculación enterohepática, por lo que en pacientes con diarrea asociada a *C. difficile* e íleo o intolerancia oral se puede administrar por vía parenteral, alcanzando concentraciones intraluminales adecuadas en el tubo digestivo.

Recuerda

- Como antibiótico, el metronidazol solo es útil en las infecciones producidas por anaerobios.

■ Reacciones adversas

Los efectos secundarios más frecuentes son los gastrointestinales, incluyendo un desagradable sabor metálico. Se han descrito casos de glositis y estomatitis. Puede aparecer neuropatía periférica y, en casos de insuficiencia hepática, convulsiones y encefalopatía.

Está contraindicado en el primer trimestre del embarazo, durante la lactancia y en la insuficiencia hepatocelular grave.

■ Interacciones farmacológicas

Con la ingestión de alcohol provoca el denominado efecto disulfiram (Antabús®). Administrado junto con la cloroquina produce distonías agudas.

2.13. Oxazolidinonas. Lipopéptidos

A continuación se detallan las propiedades de esta clase de antibióticos.

■ Oxazolidinonas

Son oxazolidinonas el linezolid y el tedizolid.

Linezolid

El **linezolid** es una oxazolidinona que bloquea la subunidad 50S del ribosoma e impide así la unión del ARN mensajero y la formación del complejo ribosómico 70S.

Su espectro se limita a los cocos grampositivos, actuando como bacteriostática frente a enterococos y estafilococos, y bactericida frente a neumococo y estreptococos. También tiene actividad frente a *Listeria*, *Nocardia* o *Mycobacterium tuberculosis*. Penetra bien en hueso, pulmón y LCR.

Resulta muy eficaz en el tratamiento de infecciones de piel y partes blandas, así como en la neumonía (tanto comunitaria como nosocomial). Se puede administrar por vía oral o parenteral.

Entre sus efectos adversos figura la aparición de trombocitopenia (de carácter reversible) y neuropatía óptica (potencialmente irreversible) con tratamientos prolongados. Se han descrito casos de acidosis láctica en asociación con los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (didanosina, emtricitabina...), así como de síndrome serotoninérgico al ser administrado de forma concomitante con algunos antidepressivos (inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, inhibidores duales o inhibidores de la MAO).

Tedizolid

El **tedizolid** es un nuevo antibiótico de este grupo. Su espectro de actividad es similar al exhibido por el linezolid, pero su potencia es mayor. Se administra en monodosis diaria, tanto por vía oral como intravenosa. Presenta menor riesgo de mielosupresión y de interacción con ISRS.

■ Lipopéptidos

La **daptomicina** es un antibiótico rápidamente bactericida que actúa formando canales en la membrana de los microorganismos grampositivos (para lo cual requiere de la presencia de iones calcio en el medio), induciendo así su despolarización y el bloqueo de la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas. Está indicada en el tratamiento de bacteriemias y endocarditis por *S. aureus* y estafilococos coagulasa-negativos resistentes a meticilina, así como por *E. faecium*.

Tomando como base la evidencia contenida en estudios *in vitro* y observacionales, presenta una actividad más rápidamente bactericida y mejores resultados clínicos y tasas de erradicación microbiológica que otros agentes antiestafilocócicos, por lo que es de elección frente a la vancomicina (que presenta una acción bactericida lenta) tanto en la endocarditis como en la bacteriemia por *S. aureus* resistente a meticilina. **MIR 16-17, 106.**

Carece de actividad frente a gramnegativos o anaerobios. No se debe emplear en el tratamiento de infecciones respiratorias, pues el surfactante pulmonar inhibe su actividad. Entre sus efectos adversos destaca el riesgo de toxicidad muscular, que obliga a monitorizar las cifras de creatina fosfo quinasa (CPK). **MIR 18-19, 41.**

Recordar

- Los glucopéptidos, las oxazolidinonas y la daptomicina solo tienen actividad frente a cocos grampositivos.

Recordar

- La daptomicina no tiene efectividad en el tratamiento de la neumonía porque se inactiva en contacto con el surfactante pulmonar.

2.14. Fosfomicina

La **fosfomicina** es un derivado del ácido fosfónico que bloquea la síntesis de precursores del peptidoglucano. Es un antibiótico bactericida. Es activa frente a cepas sensibles a meticilina de *S. aureus* y *S. epidermidis*, pero también frente a cepas resistentes a meticilina y, en menor grado, frente a otros grampositivos.

También actúa en mayor o menor medida frente a *P. aeruginosa* y algunas enterobacterias; sin embargo, *Acinetobacter baumannii* es resistente. Es uno de los fármacos que se utiliza en combinación para las infecciones por gramnegativos multirresistentes.

Puede administrarse de forma oral o intravenosa, si bien la administración oral (en monodosis de 2-3 g en forma de fosfomicina trometamol) se suele emplear para el tratamiento de la cistitis. **MIR 14-15, 224.**

La formulación intravenosa (como sal disódica) contiene mucho sodio, por lo que puede descompensar a pacientes con insuficiencia cardíaca o insuficiencia renal.

2.15. Polimixinas

Las **polimixinas** actúan mediante la interacción con los fosfolípidos de la membrana bacteriana, generando unos poros que aumentan su permeabilidad (detergentes catiónicos). Tienen efecto bactericida.

Debido a su toxicidad, cayeron en desuso durante décadas, sin embargo, la emergencia de bacilos gramnegativos multirresistentes (particularmente *P. aeruginosa* y *A. baumannii*) obligó hace unos años a recurrir nuevamente a la colistina (una polimixina E). **MIR 12-13, 216.** Se puede administrar por vía parenteral e inhalatoria, y produce nefrotoxicidad y neurotoxicidad (bloqueo neuromuscular).

La **Tabla 2.8** muestra el perfil de toxicidad característico de los antibióticos más empleados.



FÁRMACO	TOXICIDAD	EMPLEO EN EMBARAZADAS
Penicilinas	Reacciones de hipersensibilidad	
Cefalosporinas	Síndrome de la "bilis espesa" (ceftriaxona), efecto disulfiram (Antabús®) (cefoperazona)	
Carbapenémicos	Convulsiones (imipenem)	
Glucopéptidos	Nefrotoxicidad (reversible), síndrome del "hombre rojo" (vancomicina)	
Aminoglucósidos	Nefrotoxicidad (reversible), ototoxicidad (irreversible), bloqueo neuromuscular	Contraindicado
Anfenícoles	Toxicidad medular (incluyendo aplasia irreversible idiosincrásica), síndrome del "recién nacido gris"	Contraindicado (1.º trimestre)
Clindamicina	Diarrea por <i>Clostridioides difficile</i>	
Tetraciclinas	Alteración del esmalte dental, fotosensibilización (doxiciclina), hipertensión intracraneal (minociclina)	Contraindicado
Sulfamidas	Reacciones de hipersensibilidad, anemia en pacientes con déficit de glucosa-6-fostato deshidrogenasa, litiasis (sulfadiazina)	Contraindicado (3.º trimestre)
Quinolonas	Tendinopatía, alteración del cartílago de crecimiento, desprendimiento regmatógeno de retina, disección aórtica	Contraindicado
Rifampicina	Reacciones de hipersensibilidad, hepatotoxicidad, interacciones farmacológicas	
Metronidazol	Sabor metálico, efecto disulfiram (Antabús®)	Contraindicado (1.º trimestre)
Daptomicina	Miopatía con elevación de la CPK, rara vez rabdomiolisis	
Tigeciclina	Pancreatitis aguda	
Linezolid	Trombopenia, neuropatía periférica, síndrome serotoninérgico por interacción con los ISRS y otros antidepresivos	

Tabla 2.8. Perfil de toxicidad característico de los antibióticos más habituales.

Casos clínicos

Ante un diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad grave en un paciente con colonización nasal por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, ¿cuál de las siguientes no consideraría una opción adecuada de tratamiento?

- 1) Linezolid.
- 2) Daptomicina.
- 3) Ceftobiprole.
- 4) Ceftarolina fosamil.

RC: 2

Paciente de 46 años sin antecedentes de interés que, tras sufrir un traumatismo grave, es ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos. Al cabo de 4 días comienza con fiebre, sin repercusión hemodinámica, y signos flogóticos en el punto de inserción de un catéter venoso central de localización subclavia derecha. En los hemocultivos obtenidos a través de dicho catéter y mediante venopunción periférica se aíslan cocos grampositivos en racimos, coagulasa negativos. ¿Cuál de los siguientes antibióticos iniciaría de forma empírica?

- 1) Cefazolina.
- 2) Daptomicina.
- 3) Cloxacilina.
- 4) Linezolid.

RC: 2

Paciente varón de 56 años con antecedentes de HTA y DM tipo 2, que ha sido diagnosticado hace un mes de un adenocarcinoma de colon en estadio IIa. Lleva ingresado desde hace 21 días en la Unidad de Cuidados Posoperatorios tras desarrollar una dehiscencia precoz de la sutura quirúrgica de una resección anterior baja de colon, con peritonitis terciaria. Por ese motivo ha recibido múltiples ciclos de tratamiento antibiótico. En el contexto de un nuevo cuadro de fiebre, escalofríos e hipotensión se inicia suero-terapia y meropenem de forma empírica. En los hemocultivos se aísla *Enterobacter cloacae* productor de una carbapenemasa tipo VIM. En relación con el cuadro que presenta el paciente, señale la respuesta errónea:

- 1) Es posible que los monobactámicos como el aztreonam mantengan actividad *in vitro*.
- 2) Las enzimas de tipo VIM contiene uno o dos átomos de zinc en su sitio activo.
- 3) Pertenecen a la clase C de la clasificación molecular de Ambler.
- 4) Ni relebactam ni avibactam son capaces de inhibir este tipo de carbapenemasas.

RC: 3



Fiebre y fiebre de origen desconocido

Orientación MIR

No es un tema particularmente preguntado. Sin embargo, su lectura atenta puede ayudar a adquirir una idea general sobre el paciente con fiebre prolongada o de origen desconocido, especialmente en relación con su diagnóstico diferencial y el abordaje diagnóstico.

Preguntas MIR

► No hay preguntas MIR representativas.

Conceptos clave

- La fiebre de origen desconocido (FOD) se caracteriza por una temperatura superior a $38,3^{\circ}\text{C}$ durante más de tres semanas y su diagnóstico no se puede establecer, actualmente, después de tres días de estudio hospitalario o tres visitas ambulatorias (FOD clásica).
- Además de la forma clásica, otras categorías reconocidas en esta entidad incluyen la FOD nosocomial, la FOD asociada a neutropenia y la FOD asociada a la infección VIH.
- Clásicamente, las etiologías más habituales de FOD han sido las infecciones (en particular la tuberculosis) y las neoplasias; sin embargo, actualmente las enfermedades inflamatorias son cada vez más frecuentes, así como los casos en los que finalmente no se alcanza un diagnóstico etiológico.
- En toda FOD en un paciente inmunodeprimido se debe considerar el diagnóstico de tuberculosis miliar.
- La biopsia más rentable para el diagnóstico etiológico de una FOD, en ausencia de un síntoma guía, es la de médula ósea con estudio anatomopatológico y microbiológico de la muestra.

Debe tenerse en cuenta que la temperatura, como otras constantes biológicas, presenta oscilaciones circadianas en los diferentes momentos del día, siendo máxima en el período vespertino, cuando puede ascender hasta casi un grado respecto a otros momentos. En mujeres la temperatura basal aumenta 0,3-0,5 °C tras la ovulación, en la fase lútea del ciclo menstrual, en respuesta al aumento de la progesterona.

Se define como **fiebre** la temperatura corporal mayor de 38 °C, en tanto que en la febrícula la temperatura es de 37-38 °C. Debe diferenciarse de la **hipertermia**, en la que la temperatura aumenta de forma incontrolada por encima del nivel regulador del hipotálamo como consecuencia de una alteración directa del mismo (Tabla 3.1).

GOLPE DE CALOR	Ejercicio físico intenso, temperatura ambiental elevada
DROGAS Y FÁRMACOS	Anfetaminas, cocaína, NMDA, litio, anticolinérgicos, simpaticomiméticos
SÍNDROME NEUROLÉPTICO MALIGNO	Factores genéticos, neurolépticos, metoclopramida, retirada de fármacos antiparkinsonianos
SÍNDROME SEROTONINÉRGICO	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la monoamino oxidasa (iMAO), oxazolidinonas (linezolid)
ENDOCRINOPATÍAS	Tirotoxicosis, feocromocitoma
HIPERtermia MALIGNA	Halotano, isoflurano, sevoflurano, desflurano, succinilcolina
LESIÓN NEUROLÓGICA	Hemorragia cerebral, lesión hipotalámica, status epiléptico

Tabla 3.1. Causas de hipertermia.

3.1. Fisiopatología de la fiebre

La acción de determinadas sustancias que actúan como pirógenos exógenos (virus, bacterias, endotoxinas, inmunocomplejos o linfocinas) produce la liberación de pirógenos endógenos, que son proteínas producidas por los polimorfonucleares, los monocitos y las células del sistema mononuclear fagocítico.

Entre los principales pirógenos exógenos se encuentra la endotoxina, presente en la membrana de las bacterias gramnegativas; entre los endógenos, destaca la interleucina (IL)-1, el factor de necrosis tumoral (TNF- β y TNF- β), el interferón- α y la IL-6, que producen activación del centro termorregulador hipotalámico por medio de sustancias como el AMP-cíclico, las prostaglandinas o la serotonina.

La fiebre produce una serie de ventajas biológicas al estimular la respuesta del sistema inmunitario por diversos mecanismos. Conduce al aumento de la síntesis de proteínas de fase aguda entre las que destaca la lactoferrina, que posee propiedades microbicidas y que condiciona un aumento del secuestro de hierro sérico (la presencia de hierro libre es necesaria para la replicación de muchas bacterias y hongos en el organismo).

Asimismo, la fiebre condiciona un incremento de las inmunoglobulinas y la actividad bactericida de los fagocitos y de la actividad citotóxica de los linfocitos *natural killer*. Sin embargo, no estimula la vía alternativa del complemento (que se activa fundamentalmente en presencia del lípido A del lipopolisacárido de la membrana externa de los gramnegativos). Según sus características y periodicidad, se distinguen varios patrones clásicos de fiebre (Figura 3.1).

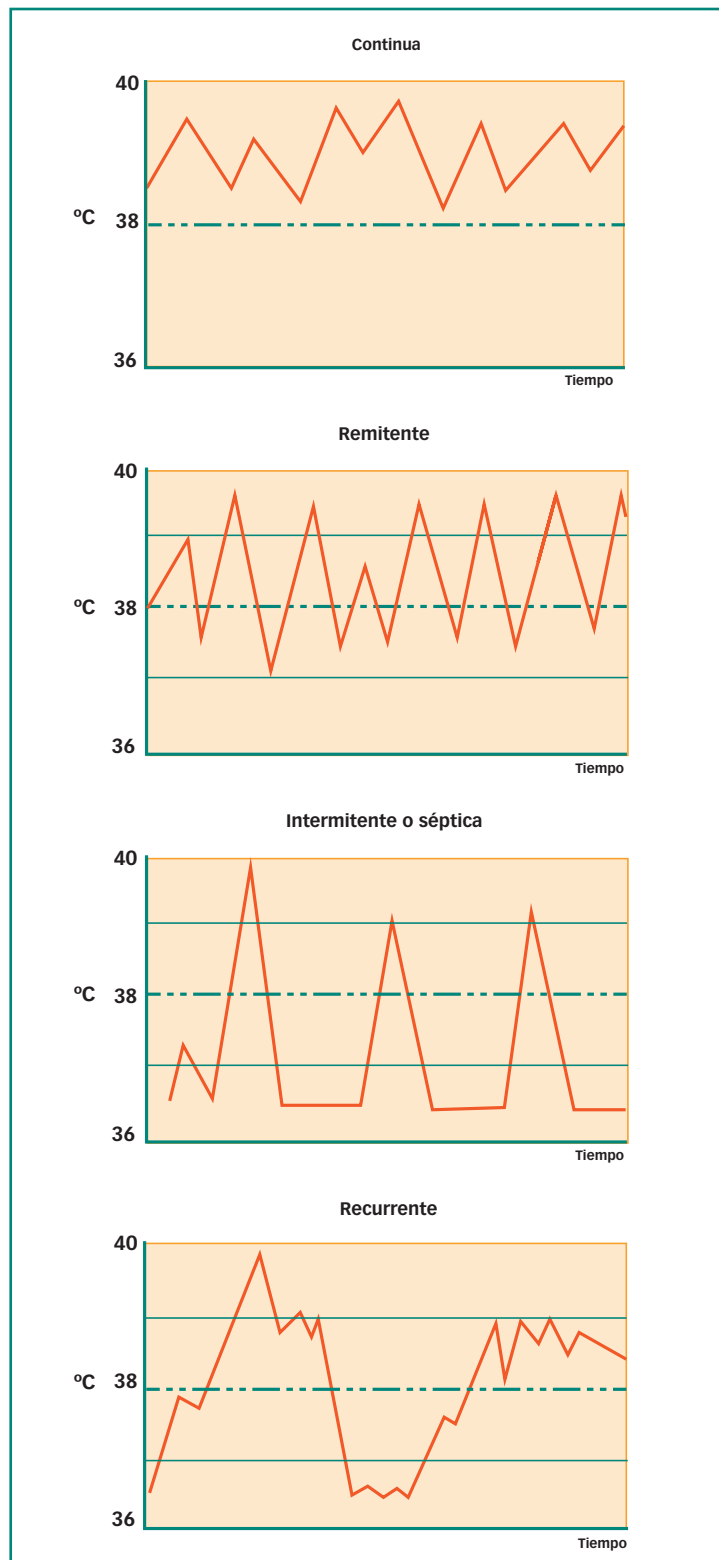


Figura 3.1. Patrones clásicos de fiebre.

3.2. Fiebre de origen desconocido

La **fiebre de origen desconocido (FOD)** fue definida por Petersdorf y Beeson como el proceso que cursa con una temperatura superior a 38,3 °C objetivada en varias ocasiones, con una duración de más de 3 semanas, y cuyo diagnóstico no hubiera sido posible después de 1 semana de ingreso hospitalario. Sin embargo, los cambios en el aspecto etiológico, el diagnóstico y las peculiaridades de algunos grupos de



pacientes permitieron a Durack y Street, en la década de 1990, establecer una nueva clasificación:

- **FOD clásica.** Se corresponde con la definición, pero establece como criterio la ausencia de diagnóstico después de 3 días de estudio hospitalario o 3 visitas en consultas externas.
- **FOD nosocomial.** Acontece en un paciente hospitalizado que no presentaba infección o incubación de la misma al ingreso. También son necesarios 3 días para establecer el diagnóstico como tal. Las infecciones asociadas a catéteres intravasculares, la colitis por *Clostridioides difficile* y la fiebre medicamentosa, son entidades a considerar. En el caso de fiebre medicamentosa, esta desaparece a los 2-3 días tras la discontinuación del fármaco (típicamente antibióticos β -lactámicos, rifampicina, pirazinamida, fenitoína, carbamazepina o alupurinol, entre otros), aunque según sus características farmacocinéticas puede persistir en algunos casos hasta una semana.
- **FOD asociada a neutropenia.** El paciente debe presentar menos de 500 neutrófilos/ μ L y no conocerse la etiología después de 3 días de estudio. Las infecciones por *Candida* y *Aspergillus* son frecuentes en este grupo.
- **FOD asociada a la infección por VIH.** La duración de la fiebre debe prolongarse al menos 4 semanas. Las causas más frecuentes en este grupo son las infecciones por micobacterias, citomegalovirus (CMV) o *Leishmania*, las neoplasias y el síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria tras el inicio del tratamiento antirretroviral.

■ Etiología

Comúnmente se distinguen cuatro grandes grupos de causas de FOD:

Infecciones

Han sido la causa habitual de la FOD hasta la actualidad (25-35% de los casos, según las series) y continúan siendo la principal etiología en los países en vías de desarrollo. En los últimos 50 años, las infecciones y las neoplasias han descendido en términos relativos en las series consecutivas de pacientes con FOD en favor de las enfermedades inflamatorias no infecciosas y de los casos sin diagnóstico, que pueden llegar a constituir más del 50% de los casos en algunos estudios.

Entre las enfermedades que pueden cursar como FOD en este grupo se encuentran la tuberculosis, que es la causa infecciosa más frecuente (sobre todo en forma de tuberculosis miliar o extrapulmonar), la fiebre tifoidea, la brucelosis (estas dos últimas cada vez menos frecuentes en nuestro medio), los abscesos intraabdominales, la endocarditis bacteriana subaguda, la patología de la vía biliar, hígado o riñón, o la leishmaniasis visceral.

Neoplasias

Aunque el advenimiento de las técnicas de imagen ha hecho que sean menos frecuentes en términos proporcionales en pacientes con FOD, hay que tenerlas siempre en consideración. La causa más habitual son los tumores hematológicos (leucemia y linfoma). Dentro de los tumores sólidos, el más común es el hipernefoma (o carcinoma de células renales). Otras entidades a considerar son el hepatocarcinoma, el adenocarcinoma de colon, los tumores gastrointestinales, otros tumores con metástasis hepáticas, el carcinoma de ovario diseminado o mixoma auricular (en este último caso, sobre todo en los tumores de pequeño tamaño que se ha comprobado que pueden producir IL-6).

Enfermedades autoinmunitarias sistémicas y autoinflamatorias

La mayoría de las series las sitúan en tercera posición como causa de FOD. Entre ellas, destacan la arteritis de células gigantes (causa más frecuente de FOD secundaria a vasculitis en personas de avanzada edad) y la enfermedad de Still del adulto, que debe sospecharse en pacientes jóvenes con hepatoesplenomegalia, artralgias, odinofagia, exantema asalmonado fugaz en el tronco y marcada elevación de la ferritina sérica (particularmente a expensas de la fracción no glucosilada).

Miscelánea

Otras causas de FOD son la fiebre por medicamentos, el tromboembolismo pulmonar de repetición, la enfermedad inflamatoria intestinal (aún en ausencia de síntomas digestivos en ocasiones), la fiebre facticia y ficticia, la hepatitis granulomatosa idiopática o enfermedad de Whipple. Otras descritas más recientemente son la hipergammaglobulinemia D, las enfermedades autoinflamatorias y la enfermedad de Kikuchi.

■ Diagnóstico

En principio, deben excluirse causas comunes de fiebre, como las infecciones respiratorias, urinarias y gastrointestinales y las heridas o flebitis.

Recuerda

- En general, los granulomas son un tipo de respuesta inflamatoria tisular frente a microorganismos intracelulares.

También debe tenerse en cuenta que, en la mayoría de los casos de FOD, se trata de enfermedades comunes con formas de presentación atípicas.

El diagnóstico debe basarse en una buena **historia clínica**, con una anamnesis que debe interrogar acerca de contactos de riesgo o convivencia con personas enfermas, animales, uso de medicamentos, viajes y exposiciones laborales.

A continuación, se realiza una **exploración física** completa, fijándose en la posible existencia de estigmas cutáneos de endocarditis, adenopatías, visceromegalias, masas abdominales o ruidos cardíacos patológicos (sugierentes de mixoma articular).

Como pruebas complementarias, además de las analíticas convencionales, deben tomarse **cultivos**, incluyendo hemocultivos. Estos pueden ser la clave en el diagnóstico de la FOD y deben extraerse, si es posible, en ausencia de tratamiento antibiótico previo.

Otros métodos de estudio son la serología para enfermedades infecciosas, la prueba de tuberculina, las pruebas inmunológicas y las técnicas de imagen como la ecografía, la radiografía convencional o la TC torácica y abdominal.

Si se continúa sin diagnóstico después de estos pasos previos, se aconseja la realización de biopsias, siendo preferible aquel órgano que parezca más afectado. Para su localización, la gammagrafía de leucocitos marcados con

In-111 ha sido superada, como técnica más rentable, por la tomografía por emisión de positrones (PET) con glucosa marcada con 18-flúor-desoxiglucosa (^{18}F -FDG), que presenta una buena sensibilidad para la identificación de lesiones neoplásicas, infecciosas o inflamatorias.

En ausencia de un signo o síntoma guía, la muestra histológica más rentable es la médula ósea, seguida del tejido hepático. Uno de los hallazgos anatomopatológicos son los granulomas. Las causas de granulomatosis hepática de etiología infecciosa son la infección por *Mycobacterium tuberculosis* (la más frecuente), *Brucella*, *Coxiella* (son típicos los granulomas "en rosquilla"), *Salmonella*, *Listeria*, *Rickettsia*, *Bartonella*, *Yersinia*, *Treponema pallidum*, *Nocardia*, *Toxoplasma*, hongos, *Fasciola* y *Leishmania*, entre otros.

Debe tenerse en cuenta que, como muchos de los cuadros de FOD son de causa infecciosa, además del estudio anatomopatológico de la muestra de

biopsia, debe realizarse el estudio microbiológico de la misma (incluyendo cultivo para micobacterias y hongos, así como técnicas de PCR). Como regla general, cuanto más tiempo pase sin obtenerse un diagnóstico (períodos superiores a 6 meses), menos probable es el origen infeccioso y mejor es el pronóstico a largo plazo. En caso de sospecha de fiebre de origen tumoral, puede ensayarse un tratamiento empírico con indometacina o naproxeno (la respuesta selectiva de la fiebre tras el inicio de estos antiinflamatorios es muy específica para el diagnóstico de FOD para-neoplásica).

Recordar

- La remisión selectiva de la fiebre con naproxeno sugiere etiología para-neoplásica.

Casos clínicos

Ante la presencia de fiebre de origen desconocido en un paciente con menos de 500 neutrófilos/mm³ hay que pensar de manera preferente en algunos de los siguientes microorganismos como posible causa de la misma:

- 1) *Neisseria*.
- 2) Citomegalovirus.
- 3) *Aspergillus*.
- 4) *Leishmania*.

RC: 3

De los siguientes tumores sólidos, ¿cuál tiene más tendencia a presentarse como un cuadro de fiebre de origen desconocido?

- 1) Células renales (hiper nefroma).
- 2) Próstata.
- 3) Endometrio.
- 4) Osteosarcoma.

RC: 1



Bacteriemias y sepsis. Infección nosocomial

Orientación MIR

Lo más importante es tener claros los conceptos de sepsis y *shock* séptico, las principales etiologías así como los aspectos generales del tratamiento (que deben ser completados con los conceptos recogidos en el manual de Urgencias). Respecto a la infección nosocomial, es suficiente con tener una idea general de su epidemiología y los microorganismos más habituales.

Preguntas MIR

- MIR 22-23, 196-UG; MIR 22-23, 198
- MIR 14-15, 125
- MIR 19-20, 51-UG; MIR 19-20, 171
- MIR 12-13, 218

Conceptos clave

- La sepsis es definida como una disfunción de órganos potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a una infección. Para evaluar la disfunción orgánica se puede emplear la escala SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment score*), con un incremento de 2 o más puntos respecto al valor inicial.
- El *shock* séptico es una forma particularmente grave de sepsis que induce profundos cambios celulares, metabólicos y circulatorios, y que se asocia a una mortalidad superior al 40%.
- Algunas bacterias como *Staphylococcus aureus* pueden producir un cuadro de *shock* tóxico en ausencia de bacteriemia (que está mediado por la liberación de una toxina que actúa como superantígeno).
- Aunque clásicamente las bacteriemias, especialmente las adquiridas en la comunidad, estaban mayoritariamente causadas por microorganismos gramnegativos, cada vez es más frecuente la presencia de grampositivos, sobre todo en el ámbito hospitalario.
- El tratamiento de la sepsis se fundamenta en la administración de antibioterapia de amplio espectro con cobertura para microorganismos gramnegativos y grampositivos y en medidas de soporte hemodinámico, ya sean expansores de volumen o fármacos inotrópicos.
- La infección nosocomial más habitual en nuestro medio es la del lecho quirúrgico, seguido de la neumonía (que se asocia a mayor mortalidad), la infección del tracto urinario (frecuentemente en pacientes portadores de sonda vesical) y la bacteriemia relacionada con catéteres intravasculares.

4.1. Bacteriemias y sepsis

Definiciones

A principios de la década de 1990 se establecieron de forma consensuada una serie de definiciones de sepsis, sepsis grave y *shock* séptico que han sido recientemente actualizadas (2016) (Tabla 4.1).

CONCEPTO	DEFINICIÓN FISIOPATOLÓGICA	DEFINICIÓN CLÍNICA
Sepsis	Disfunción de órganos potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a una infección	Incremento en 2 o más puntos en la escala SOFA (<i>Sequential Organ Failure Assessment score</i>) respecto al valor basal
Sepsis grave	Concepto actualmente en desuso	
Shock séptico	Forma particularmente grave de sepsis que induce profundos cambios celulares, metabólicos y circulatorios, y que se asocia a una mortalidad superior al 40%	Necesidad de drogas vasoactivas para mantener una presión arterial media ≥ 65 mmHg y/o presencia de hiperlactacidemia > 2 mmol/L a pesar de la correcta administración de volumen

Tabla 4.1. Nuevas definiciones de sepsis y de *shock* séptico (2016).

- **Bacteriemia.** Se define por la presencia de bacterias viables en sangre. Se puede aplicar igualmente a otros microorganismos, como virus, hongos o parásitos (viremia, fungemia o parasitemia, respectivamente).
- **Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS).** Es la respuesta inflamatoria desencadenada por diversos procesos (bacteriemia, pancreatitis aguda, politraumatismo...). Se caracteriza por la presencia de dos o más de los siguientes datos: temperatura mayor de 38 °C o menor de 36 °C; frecuencia cardíaca superior a 90 latidos/minuto; frecuencia respiratoria superior a 20 respiraciones/minuto o presión parcial de CO₂ inferior a 32 mmHg; recuento de leucocitos superior a 12.000/ μ L, menor de 4.000/ μ L, o con más del 10% de formas inmaduras. Actualmente se considera que estos criterios carecen de sensibilidad y especificidad, por lo que el concepto de SRIS está en desuso.
- **Sepsis.** Clásicamente se ha definido como el SRIS desencadenado por un proceso infeccioso. Recientemente se ha redefinido la sepsis como una disfunción de órganos potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a una infección. Como se ha comentado, los criterios de SRIS se consideran poco específicos, por lo que para evaluar la disfunción orgánica se recomienda usar la escala SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment score*), que valora la hipoxemia (cociente $\text{paO}_2/\text{FiO}_2$), la cifra de plaquetas, la bilirrubina, la presión arterial media, la escala de Glasgow y la cifra de creatinina; un incremento en la puntuación SOFA de 2 o más puntos equivale a disfunción orgánica ► MIR 22-23, 198.
- **Sepsis grave.** Es una sepsis asociada a disfunción de algún órgano, hipotensión que remonta con la infusión de volumen, o hipoperfusión tisular definida por la presencia de hiperlactacidemia. Este concepto se considera actualmente en desuso.
- **Shock séptico.** La definición clásica es la de una sepsis grave en la que, a pesar de un correcto aporte de fluidos, persiste la hipotensión y la hipoperfusión periférica, por lo que se requiere tratamiento con inotrópicos y/o vasopresores, asociándose además a disfunción multiorgánica.

En el momento actual se prefiere una definición más fisiopatológica del *shock* séptico, como la forma de sepsis que produce cambios circulatorios, metabólicos y celulares particularmente graves.

A nivel práctico se puede identificar por la necesidad de drogas vasoactivas para mantener una presión arterial media ≥ 65 mmHg, o por la presencia de hiperlactacidemia (> 2 mmol/L) a pesar de la adecuada reposición de volumen.

Recordar

- Los conceptos clásicos de SRIS y de sepsis grave se consideran actualmente obsoletos.
- En 2016 fueron establecidas unas definiciones más fisiopatológicas, que hacen hincapié en el desarrollo de una respuesta incorrectamente regulada, y en último término deletérea, del huésped frente a la infección.

- **Shock tóxico.** A diferencia del *shock* séptico, habitualmente desencadenado por la presencia de bacterias u otros microorganismos viables en la sangre, el *shock* tóxico es consecuencia de la acción de una toxina producida por la bacteria. La forma más característica es el "síndrome del *shock* tóxico estafilocócico", mediado por la toxina TSST-1 de *Staphylococcus aureus*. Las cepas de *S. aureus* productoras de esta exotoxina pueden colonizar los tampones intravaginales, o bien producir infecciones respiratorias o de partes blandas como puerta de entrada. El cuadro está mediado por la acción de superantígenos que desencadenan la liberación descontrolada de citocinas proinflamatorias. Entre los criterios diagnósticos se encuentran: fiebre, exantema con posterior descamación (de distribución típicamente palmoplantar), hipotensión y disfunción de al menos tres sistemas orgánicos diferentes, en ausencia de un diagnóstico alternativo. Los hemocultivos son negativos. El tratamiento se basa en la administración de antibióticos antiestafilocócicos (de utilidad cuestionable en esta entidad), clindamicina (por su aparente efecto antitoxina) y, fundamentalmente, medidas de soporte hemodinámico.

Epidemiología y etiología

Si bien las bacterias gramnegativas han sido clásicamente los agentes productores de bacteriemia y sepsis más frecuentes, en los últimos años se ha producido un aumento de los agentes grampositivos.

La utilización cada vez más frecuente de catéteres intravasculares representa el principal factor de riesgo para desarrollar bacteriemia por grampositivos, principalmente por estafilococos coagulasa-negativos y *S. aureus*.

En términos generales, los microorganismos más frecuentemente aislados en pacientes con bacteriemia son *Escherichia coli*, *S. aureus*, *Streptococcus pneumoniae* y *S. epidermidis*.

Por lo que se refiere al origen de la infección, los focos más habituales son el tracto urinario, las vías respiratorias, el abdomen, las partes blandas y los catéteres intravasculares.



■ Fisiopatología

La sepsis se produce como consecuencia de una respuesta no regulada y excesiva del huésped ante la liberación de ciertos productos procedentes de los microorganismos invasivos (particularmente endotoxina en gramnegativos y ácido teicoico en grampositivos). Estos interactúan con unos receptores de reconocimiento de patrones (*toll-like receptors*) situados en las células del sistema inmune. De esta forma, se activan los mediadores celulares que liberan de forma descontrolada diversos mediadores humorales (TNF- α , IL-1, IL-6, derivados del ácido araquidónico, GM-CSF, óxido nítrico...), responsables en último término del daño endotelial y, finalmente, del fracaso multiorgánico.

Estas mismas citocinas proinflamatorias son responsables de la activación de las vías de la coagulación y de la inhibición de la fibrinólisis que contribuyen a la lesión tisular.

■ Clínica

Es relativamente inespecífica. Algunos pacientes presentan fiebre con escalofríos, taquicardia, taquipnea (que suele constituir una manifestación precoz, en especial en las sepsis de origen abdominal), alteraciones del nivel de consciencia e hipotensión. En otros casos, la clínica puede ser más larvada.

La aparición de lesiones cutáneas permite orientar la posible etiología: púrpura o petequias en la bacteriemia por *Neisseria meningitidis* (Figura 4.1), ectima gangrenoso en *Pseudomonas aeruginosa* u otros bacilos gramnegativos (Figura 4.2), eritema generalizado en el caso de *S. aureus* o *S. pyogenes*, o lesiones hemorrágicas en la sepsis tras una mordedura de perro por *Capnocytophaga canimorsus*.

En el 50% de los pacientes con sepsis grave o *shock* séptico puede desarrollarse un síndrome de distrés respiratorio agudo, caracterizado por la aparición de infiltrados alveolares bilaterales, hipoxemia (cociente $pO_2/FiO_2 < 200$) y una presión capilar pulmonar < 18 mmHg.



Figura 4.1. Púrpura meningocócica en los miembros inferiores de una niña con bacteriemia de *Neisseria meningitidis*.

■ Diagnóstico

Ante un paciente con fiebre elevada o un cuadro clínico compatible con sepsis, con o sin escalofríos acompañantes, hay que sospechar la presencia de una bacteriemia (Figura 4.2).



Figura 4.2. Ectima gangrenoso en un paciente con bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa*.

El diagnóstico se realiza mediante la técnica del hemocultivo. Se aconseja la extracción de 2-3 muestras de sangre, con un intervalo entre ellas de 15-20 minutos, para aumentar la rentabilidad diagnóstica. La sangre extraída se debe cultivar tanto en medio aerobio como anaerobio.

Recuerda

- En las endocarditis, la bacteriemia es continua y se pueden extraer hemocultivos sin necesidad de esperar al pico febril.

En determinadas situaciones pueden existir bacteriemias que no son identificadas mediante el hemocultivo (falsos negativos), en tanto que en otras ocasiones puede aislarse microorganismos que no son realmente causantes del cuadro clínico (falsos positivos o seudobacteriemia).

Los **falsos negativos** del hemocultivo pueden ser secundarios a las siguientes situaciones:

- **Tratamiento antibiótico previo.** La administración de una dosis puntual puede ser insuficiente para contener la infección del paciente, pero sí para evitar el crecimiento de la bacteria en el medio de cultivo. Por esta razón, si es posible, deben tomarse los hemocultivos antes de iniciar el tratamiento antibiótico.
- **Microorganismos** que precisan de medios o condiciones de cultivo específicos (*Brucella*, bacterias del grupo HACEK, microbacterias, etc.).
- **Bacterias no cultivables** (*Rickettsias*, *Bartonella*).

Los **falsos positivos** son conocidos también con el nombre de seudobacteriemias. Ocurren como consecuencia de la contaminación de la sangre del paciente en el momento de la extracción de la misma o en su procesamiento. La contaminación tiene lugar habitualmente por bacterias que forman parte de la flora saprofita de la superficie cutánea (estafilococos coagulasa-negativos y corinebacterias).

Debe tenerse en cuenta que la presencia de un estafilococo coagulasa-negativo (como *S. epidermidis*) en un hemocultivo no siempre se traduce como contaminación, puesto que en ocasiones es consecuencia de una bacteriemia real. En particular, esta situación debe ser considerada cuando crezca en todos los sets de hemocultivos extraídos del paciente.

Si el crecimiento ocurre en uno solo de los hemocultivos, hay que considerar, en principio, que se trata de una contaminación. Cualquier aislamiento de un bacilo gramnegativo, aunque sea en un único hemocultivo, debe ser considerado como clínicamente relevante. Hay que tener presente, no obstante, que solo el 20-40% de los pacientes con sepsis presentan hemocultivos positivos (esta tasa alcanza el 70% en caso de *shock séptico*).

Entre los datos de laboratorio presentes en la sepsis destacan la elevación de los reactantes de fase aguda (proteína C reactiva y procalcitonina) y, particularmente, la presencia de hiperlactacidemia (> 4 mmol/L) en relación con la hipoperfusión tisular, que constituye un marcador pronóstico muy específico cuya evolución puede emplearse como guía de la respuesta al tratamiento.

Tratamiento

El tratamiento de la sepsis y el *shock séptico* persigue los siguientes objetivos:

- **Tratamiento antimicrobiano.** Es preciso instaurar rápidamente un tratamiento antibiótico empírico en la primera hora desde el establecimiento del diagnóstico. La elección terapéutica dependerá de las condiciones del huésped (inmunosupresión, patologías previas) y de la sospecha del foco de infección.

Son pautas empíricas iniciales las basadas en piperacilina-tazobactam o meropenem asociados o no a amikacina (a fin de mejorar la actividad frente a bacilos gramnegativos multirresistentes).

Si se sospecha que el origen puede ser un dispositivo intravascular, se empleará vancomicina o daptomicina (para cubrir cocos grampositivos resistentes a meticilina) y, si se sospecha una etiología abdominal, será necesario asociar agentes con actividad frente a anaerobios (como metronidazol, por ejemplo).

Se ha demostrado que el retraso en el inicio del tratamiento antibiótico constituye la medida que influye más negativamente en la supervivencia de la sepsis ► **MIR 19-20, 51-UG**. Además, resulta esencial retirar o drenar el foco de infección tan pronto sea posible.

- **Soporte respiratorio y hemodinámico.** Con el objetivo de mantener una adecuada perfusión tisular y ritmo de diuresis, es preciso suministrar una fluidoterapia adecuada (con una mayor preferencia actualmente por los cristaloides sobre los coloides) para conseguir una presión arterial media > 65 mmHg, por lo que, en muchos casos, es necesaria la utilización de fármacos vasoactivos como noradrenalina (de elección) ► **MIR 14-15, 125; MIR 22-23, 196-UG**, dopamina o dobutamina en caso de disfunción miocárdica ► **MIR 19-20, 171**.

- Aunque las dosis elevadas de **corticoides** no han demostrado mejorar la supervivencia, estudios recientes sugieren que en muchos pacientes con sepsis existe una insuficiencia suprarrenal relativa, por lo que se recomienda tratamiento con dosis bajas (50 mg de hidrocortisona cada 6 horas).

Recomenda

- No hay que confundir el uso de corticoides a dosis fisiológicas en el *shock séptico* con su administración en dosis elevadas con finalidad antiinflamatoria, que están formalmente contraindicados.

4.2. Infección nosocomial

Se entiende por **infección nosocomial** cualquier infección que se adquiere durante la estancia del paciente en el hospital (es decir, que no estaba presente ni en período de incubación en el momento del ingreso).

Desde un punto de vista práctico, la definición de infección nosocomial abarca desde las primeras 48 horas tras el ingreso hasta 10 días después del alta. La infección cruzada a través de las manos del personal sanitario es uno de los principales mecanismos de transmisión.

La prevalencia actual de la infección nosocomial se sitúa en torno al 8%. A lo largo de los últimos años se ha producido un cambio en su epidemiología, de forma que el tipo más frecuente de infección nosocomial en nuestro medio en el momento actual es la del lecho quirúrgico, seguido de la neumonía, la infección del tracto urinario y, por último, la bacteriemia relacionada con catéteres intravasculares.

Recomenda

- La localización de infección nosocomial más frecuente en nuestro medio es el lecho quirúrgico, seguido de la neumonía y la infección del tracto urinario.

- La **infección del lecho quirúrgico** representa el 25-30% de las infecciones nosocomiales.

Entre sus factores de riesgo figura el tipo de cirugía (contaminada o sucia), la duración de la intervención, el riesgo anestésico, las enfermedades asociadas y la cirugía urgente (**Tabla 4.2**). El agente etiológico más frecuente es *Staphylococcus aureus*.

TIPO DE HERIDA QUIRÚRGICA	Limpia o limpia contaminada	0 puntos
	Contaminada o sucia	1 punto
ESCALA ASA (AMERICAN SOCIETY OF ANESTHESIOLOGISTS)	ASA < 3	0 puntos
	ASA ≥ 3	1 punto
DURACIÓN DE LA INTERVENCIÓN (EN RELACIÓN CON LA DURACIÓN ESTÁNDAR ESTABLECIDA PARA CADA PROCEDIMIENTO)	Por debajo del percentil 75	0 puntos
	Por encima del percentil 75	1 punto
LAPAROSCOPIA		-1 punto

Tabla 4.2. Escala de predicción del riesgo de infección del lecho quirúrgico del NNISS (*National Nosocomial Infection Surveillance System*).



- La **neumonía** es la localización de aproximadamente el 20% de todas las infecciones nosocomiales y la que asocia una mayor mortalidad (hasta el 50%). Son grupos de riesgo los pacientes ingresados en UCI (sobre todo los intubados), las personas de avanzada edad, los que tienen disminución del nivel de consciencia, los pacientes con malnutrición, los portadores de sonda nasogástrica y los que reciben tratamiento con antiácidos.

Los microorganismos más frecuentes son *P. aeruginosa*, enterobacterias (*Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*, *Enterobacter*), *S. aureus* y, menos comúnmente que en la neumonía comunitaria, *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* (que aparecen con más frecuencia los primeros 5 días de ingreso).

- La **infección del tracto urinario** supone el 15-20% de todas las infecciones nosocomiales. Se han identificado varios factores de riesgo para su desarrollo: la duración del sondaje urinario (incremento en un 3-10% del riesgo infección por cada día), el sexo femenino y el cuidado inadecuado de la sonda. El agente más frecuente es *E. coli*, pero menos prevalente que en la infección urinaria comunitaria.
- Los **catéteres y dispositivos intravasculares** están implicados hasta en el 15% de las infecciones nosocomiales. Los microorganismos más frecuentemente asociados son los estafilococos coagulasa-negativos (particularmente *S. epidermidis*), *S. aureus*, *Candida* y algunos gramnegativos ► MIR 12-13, 218. Hasta el 25% de las bacteriemias asociadas a catéter por *S. aureus* puede complicarse con endocarditis.

Casos clínicos

Una mujer de 54 años sufrió, durante una transfusión de sangre, un cuadro de fiebre y escalofríos que evolucionó rápidamente a hipotensión refractaria, falleciendo unas horas después. A las 24 horas se recibió un hemocultivo de la paciente con crecimiento de *Pseudomonas fluorescens*. Señalar la respuesta falsa:

- 1) Las especies de *Pseudomonas* no crecen a temperaturas bajas, y son, por tanto, excepcionales contaminantes bacterianos de productos hemáticos.
- 2) El síndrome de respuesta inflamatoria sistémico puede deberse a causas no infecciosas.
- 3) Se denomina *shock* séptico refractario al que requiere de drogas vasoactivas para mantener una presión arterial media superior a 65 mmHg.
- 4) Los microorganismos gramnegativos son la causa más frecuente de sepsis grave.

RC: 1

Varón de 59 años, que ha sido sometido a una intervención neuroquirúrgica hace 3 semanas, es remitido al servicio de Urgencias por presentar fiebre elevada (38,4 °C), acompañada de escalofríos y obnubilación. A su llegada el paciente se encuentra hipotenso (TA 88/56 mmHg), taquicárdico (FC 110 lpm), taquipneico (FR 28 rpm) y mal perfundido. Analíticamente destaca: 23.000 leucocitos/mL, 9 g/dL de hemoglobina, 12.000 plaquetas/mL, creatinina 2,1 mg/dL, GOT 115 UI/L, LDH 450 UI/L, y actividad de protrombina del 30%. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones considera falsa?

- 1) Se deben extraer cultivos microbiológicos antes de la administración de antibioterapia de amplio espectro.
- 2) En el paciente descrito puede ser útil la administración de proteína C activada (drotecogin a).
- 3) La hemodinámica del cuadro cursa con un aumento del gasto cardíaco y una disminución de las resistencias vasculares periféricas.
- 4) La administración de corticoides a dosis bajas ha demostrado cierto beneficio en la supervivencia de los pacientes con *shock* séptico.

RC: 2



Endocarditis infecciosa

Orientación MIR

Es un tema muy importante, pues ha sido objeto de pregunta en todas las convocatorias recientes. Los apartados menos frecuentados son la patogenia y el diagnóstico; los restantes (etiología, presentación clínica, tratamiento y profilaxis) aparecen con parecida frecuencia.

Preguntas MIR

- ▷ MIR 23-24, 112; MIR 23-24, 115
- ▷ MIR 22-23, 118; MIR 22-23, 169
- ▷ MIR 21-22, 20
- ▷ MIR 18-19, 19
- ▷ MIR 16-17, 106
- ▷ MIR 12-13, 110

Conceptos clave

- ◉ *Staphylococcus aureus* es el microorganismo más frecuentemente implicado en términos globales en la endocarditis infecciosa. Produce, por lo general, formas agudas. Además, es el agente más común en la endocarditis tricuspídea del usuario de drogas por vía parenteral (UDVP).
- ◉ Los estreptococos del grupo viridans son los microorganismos más frecuentes de la endocarditis subaguda.
- ◉ *Staphylococcus epidermidis* es el microorganismo más comúnmente implicado en la endocarditis protésica precoz (que tiene lugar transcurrido menos de un año desde la intervención quirúrgica).
- ◉ La endocarditis por *Streptococcus gallolyticus* (antes denominado *S. bovis*) se asocia con frecuencia a la presencia de un carcinoma de colon oculto, por lo que su diagnóstico se debe seguir de la realización de una colonoscopia.
- ◉ Los infartos, hemorragias o abscesos del sistema nervioso central complican, con frecuencia, el curso de la endocarditis. Estas manifestaciones embólicas en un paciente con fiebre sin foco, o con un soplo de insuficiencia valvular, deben hacer sospechar endocarditis.
- ◉ En pacientes UDVP, la válvula afectada con más frecuencia es la tricúspide; en este caso, las embolias sépticas se complican con infiltrados pulmonares (con frecuencia cavitados).
- ◉ En un paciente con fiebre sin foco, la presencia de lesiones cutáneas tales como hemorragias subungueales en astilla o nódulos de Osler obliga a descartar la posibilidad de endocarditis.
- ◉ El diagnóstico de endocarditis se basa en los criterios modificados de Duke, cuyos criterios mayores se basan en hallazgos microbiológicos, en pruebas de imagen e intraoperatorios. Para el diagnóstico de endocarditis sobre cavidades izquierdas, la ecocardiografía transesofágica es más sensible que la transtorácica.
- ◉ Es preciso conocer el tratamiento antibiótico específico para cada microorganismo: *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina → cloxacilina o cefazolina (asociando gentamicina solo en las formas protésicas); *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina → daptomicina (de primera elección) o vancomicina (asociando gentamicina solo en las formas protésicas); *Staphylococcus epidermidis* → vancomicina o daptomicina más gentamicina más rifampicina (en las formas protésicas precoces); estreptococos sensibles a penicilina → penicilina G o ampicilina (asociadas o no a gentamicina); *Enterococcus faecalis* → ampicilina más ceftriaxona; *Enterococcus faecium* → vancomicina o daptomicina más gentamicina; bacterias del grupo HACEK → ceftriaxona.

5.1. Etiología

Aunque virtualmente cualquier microorganismo puede ocasionar una endocarditis infecciosa, son los cocos grampositivos (estafilococos, estreptococos y enterococos) los responsables de la mayoría de los casos.

Desde la década de 1980 se ha incrementado la etiología estafilocócica en detrimento de la estreptocócica y, en la actualidad, *Staphylococcus aureus* constituye la causa más frecuente. Los estafilococos coagulasa-negativos, particularmente *S. epidermidis*, están comúnmente implicados en la endocarditis protésica precoz (episodios que tienen lugar durante el primer año desde la cirugía). En pacientes usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP) el microorganismo más frecuente es *S. aureus*.

Recuerda

- La etiología más frecuente de la endocarditis protésica precoz son los estafilococos coagulasa-negativos.

Los estreptococos del grupo viridans representan una causa común de **endocarditis subaguda**; dentro de ellos, los componentes del grupo *Streptococcus anginosus* (antes denominado grupo *milleri*) presentan más tendencia a formar abscesos en anillo.

La endocarditis por *Streptococcus gallolyticus* (previamente denominado *S. bovis*), que aparece implicado en torno al 6% de los casos, afecta fundamentalmente a personas de avanzada edad. En más del 30% de las ocasiones se asocia a un carcinoma colorrectal o adenoma vellosos ocutos, por lo que en estos pacientes se recomienda la realización de forma sistemática de una colonoscopia.

Los enterococos representan el 5-10% de todas las endocarditis y afectan fundamentalmente a varones de avanzada edad tras manipulaciones gastrointestinales o genitourinarias. Dentro este grupo, *Enterococcus faecalis* es mucho más frecuente que *E. faecium*. Los bacilos gramnegativos son una causa excepcional de endocarditis. *Pseudomonas* y *Serratia* son responsables de algunos casos en pacientes UDVP.

Recuerda

- Los enterococos (particularmente *Enterococcus faecalis*) son una causa típica de endocarditis tras manipulaciones gastrointestinales o genitourinarias.

Los microorganismos integrados en el grupo HACEK (*Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus aphrophilus*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* y *Kingella kingae*) pueden ocasionar endocarditis infecciosa con hemocultivo negativo, ya que son bacilos microaerófilos que precisan medios de cultivo enriquecidos e incubación prolongada. Suelen tener un curso subagudo y producir grandes vegetaciones, que pueden dar lugar a fenómenos embólicos a distancia e insuficiencia cardíaca congestiva.

Recuerda

- Haemophilus influenzae* no forma parte del grupo HACEK.

Coxiella y *Brucella* son microorganismos productores de endocarditis con hemocultivos negativos, suelen afectar a la válvula aórtica y, con frecuencia, precisan cirugía para su tratamiento.

Otros microorganismos implicados en endocarditis con hemocultivos negativos son *Bartonella quintana* (agente productor de la "fiebre de las trincheras", en ocasiones puede ocasionar endocarditis, particularmente en alcohólicos indigentes); *Legionella* (descrita de forma ocasional como causa de endocarditis protésica, habitualmente la infección se adquiere durante la cirugía); *Tropheryma whippelii* (responsable de casos de endocarditis insidiosa afebril); y los denominados estreptococos nutricionalmente variantes (*Abiotrophia* y *Granulicatella*), que requieren de medios de cultivo específicos enriquecidos con clorhidrato de piridoxal para su identificación (Tabla 5.1).

MICROORGANISMOS
<i>Coxiella burnetii</i>
<i>Brucella mellitensis</i>
Grupo HACEK
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Bartonella quintana</i> y <i>Bartonella henselae</i>
<i>Tropheryma whippelii</i>
<i>Chlamydophila psittaci</i>
Hongos
Estreptococos nutricionalmente variantes (<i>Abiotrophia</i> y <i>Granulicatella</i>)

Tabla 5.1. Microorganismos implicados en la endocarditis infecciosa con hemocultivos negativos.

Los hongos son una causa rara de endocarditis (1% de los casos); suelen presentarse en UDVP, pacientes con nutrición parenteral prolongada, antibioterapia de amplio espectro o dispositivos intravasculares. *Candida albicans* y *C. parapsilosis* son las especies más habitualmente implicadas. Se caracterizan por una presentación subaguda y originan grandes vegetaciones.

Por último, la endocarditis trombótica no bacteriana (también denominada marántica o de Libman-Sacks) constituye una causa poco frecuente de embolismo sistémico, que suele asociarse a enfermedades malignas y estados de hipercoagulabilidad (como el síndrome antifosfolípido primario o el lupus eritematoso sistémico). Su sustrato histológico consiste en la presencia de un trombo estéril adherido al endocardio valvular, formado por acúmulos de fibrina y plaquetas con alto potencial embolígeno.

5.2. Patogenia

En el desarrollo de una endocarditis infecciosa actúan los siguientes mecanismos (Figura 5.1):

- Presencia de **daño endocárdico**, bien en forma de valvulopatía previa, habitualmente reumática, bien como consecuencia de una lesión directa de un microorganismo sobre un endocardio previamente no dañado. Debe recordarse que hasta el 50% de los casos de endocarditis (particularmente las de etiología estafilocócica) acontecen en pacientes sin historia previa de enfermedad valvular.



- **Agregado fibrinoplaquetario** depositado sobre el endocardio dañado. Este agregado actúa como punto de anclaje de los microorganismos cuando se desarrolla una bacteriemia.
- **Invasión bacteriana** del agregado fibrinoplaquetario en el curso de una bacteriemia. La capacidad de invasión no es igual en todos los microorganismos, resultando mayor en los cocos grampositivos por la presencia de sustancias adherentes en su cápsula (como los ácidos teicoicos). Por este motivo, los bacilos gramnegativos son una causa muy poco frecuente de endocarditis.

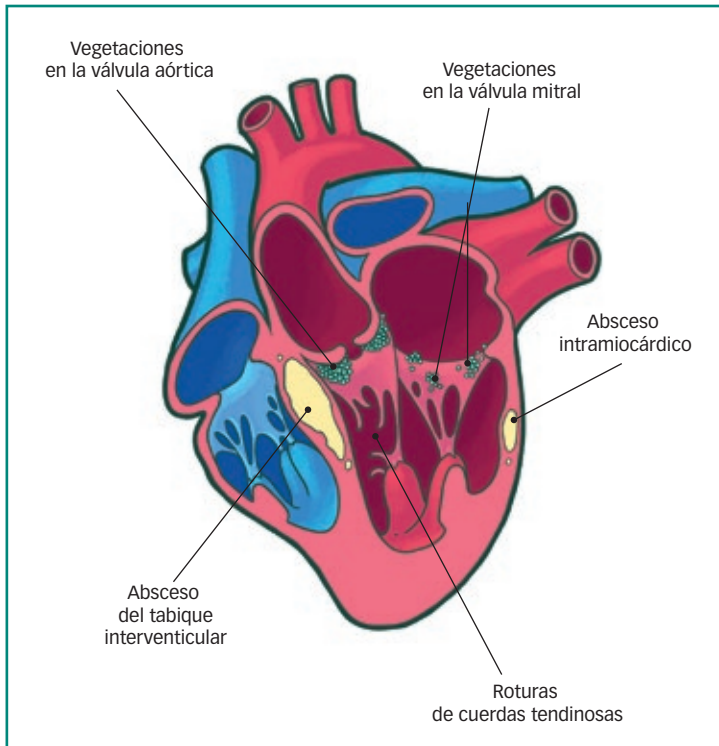


Figura 5.1. Complicaciones locales de la endocarditis infecciosa.

Por otra parte, no todas las cardiopatías facilitan de igual manera el desarrollo de una endocarditis. Aquellas situaciones en las que se producen insuficiencias valvulares o de comunicación entre cámaras de alta y baja presión son las situaciones que predisponen en mayor medida, puesto que el reflujo de sangre desde la cámara de alta presión hacia la de baja presión facilita el depósito de los microorganismos en esta última (superficie auricular de la válvula mitral y ventricular de la aórtica).

Por tanto, situaciones como las insuficiencias valvulares o la comunicación interventricular constituyen cardiopatías de elevado riesgo de endocarditis, mientras que la estenosis mitral pura o la comunicación interauricular son situaciones de menor riesgo.

Además de las valvulopatías reumáticas, las valvulopatías degenerativas, las cardiopatías congénitas cianosantes, el prolapso mitral (cuando se asocia a insuficiencia mitral) y la miocardiopatía hipertrófica facilitan la producción de endocarditis, si bien constituyen situaciones de bajo riesgo.

El riesgo de infección de las prótesis valvulares cardíacas es mayor durante los seis primeros meses tras su implantación para disminuir posteriormente, y no hay diferencias significativas entre los dispositivos mecánicos y las bioprótesis.

5.3. Manifestaciones clínicas

Según la intensidad de las manifestaciones clínicas y su duración, se suele distinguir entre endocarditis infecciosa aguda y subaguda.

- Las **endocarditis agudas** aparecen como consecuencia de infecciones por microorganismos agresivos (el más frecuente es *S. aureus*), no precisan necesariamente de la existencia de una cardiopatía o valvulopatía previa, son rápidamente destructivas y, sin tratamiento, mortales en menos de 6 semanas. Son las que producen embolias sépticas y complicaciones mecánicas con más frecuencia (**Figura 5.2**).

A diferencia de las formas estreptocócicas, la endocarditis aguda por *S. aureus* puede aparecer en pacientes sin valvulopatía previa predisponente.

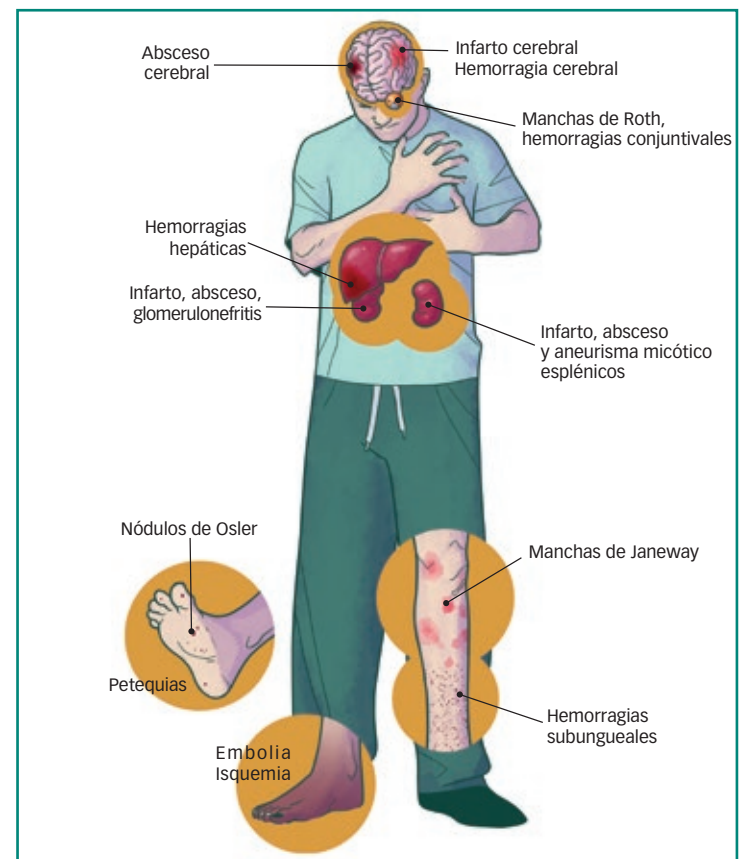


Figura 5.2. Complicaciones a distancia de la endocarditis infecciosa.

- Las **endocarditis subagudas** suelen estar causadas por microorganismos menos destructivos (frecuentemente estreptococos del grupo viridans), que asientan en válvulas con patología previa y persisten durante más de 6 semanas. No suelen embolizar y, en una minoría de ocasiones, se recoge el antecedente de una manipulación dentaria previa (se ha comprobado que la mayor parte de las bacteriemias transitorias que pueden ocasionar una endocarditis sobre una valvulopatía predisponente, tienen lugar en el contexto de procedimientos cotidianos como el cepillado de dientes).

En cualquier caso, debe sospecharse la presencia de endocarditis infecciosa en las siguientes situaciones:

- Paciente con fiebre sin focalidad infecciosa aparente.
- Paciente con fiebre y soplo cardíaco de reciente aparición.
- Paciente con fiebre y fenómenos embólicos (infarto, hemorragia...) o lesiones cutáneas sugestivas de endocarditis.

Aunque el soplo suele ser el signo más característico de la endocarditis, hay que tener en cuenta que la simple presencia de fiebre, por inducir un estado hiperdinámico en la circulación sanguínea, puede dar lugar a la aparición de un soplo cardíaco funcional sin necesidad de que exista una alteración valvular subyacente.

Recuerda

- En pacientes UDVP se debe sospechar el diagnóstico de endocarditis tricuspídea ante un cuadro de fiebre sin foco de más de 24 horas de evolución o con mala tolerancia clínica.

Igualmente hay que recordar que, en ocasiones, el soplo cardíaco puede estar ausente (como ocurre en fases muy precoces de las endocarditis bacterianas sobre válvulas previamente sanas, infección del endocardio mural, endocarditis tricuspídea y endocarditis en pacientes de avanzada edad). Otras manifestaciones cardíacas de la endocarditis infecciosa pueden ser:

- El desarrollo de bloqueos cardíacos y arritmias (típicamente provocados por abscesos intramiocárdicos originados a partir de infecciones de la válvula aórtica).
- Pericarditis y taponamiento cardíaco (originados a partir de abscesos del anillo valvular, que pueden terminar invadiendo el espacio pericárdico).
- Insuficiencia cardíaca congestiva de instauración aguda (ocasionada habitualmente por insuficiencia valvular desencadenada tras la rotura o disfunción valvular brusca).

Además del soplo y la fiebre, el tercer componente habitual de la endocarditis infecciosa son los fenómenos embólicos, que ocasionalmente pueden ser las primeras manifestaciones clínicas de la enfermedad.

Las vegetaciones endocárdicas de más de 10 mm de diámetro situadas sobre la valva anterior de la válvula mitral tienen más riesgo de embolización. Dichos fenómenos embólicos pueden ocurrir en cualquier órgano, pero con más frecuencia se localizan en el sistema nervioso central (60% de los casos y en muchas ocasiones asintomáticos), excepto en los pacientes UDVP con endocarditis tricuspídea, cuyo curso se complica por el desarrollo de embolias sépticas pulmonares ► MIR 18-19, 19.

Las lesiones de Janeway (maculopápulas eritematosas no dolorosas en palmas y plantas) también son consideradas manifestaciones clínicas de microembolismos periféricos (Figura 5.3).

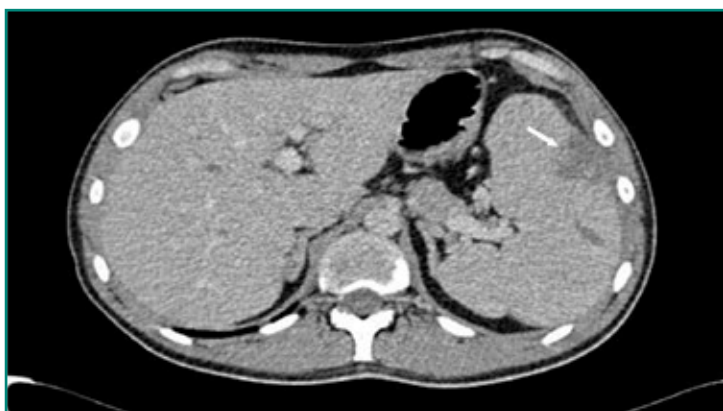


Figura 5.3. Infarto esplénico de origen embólico en un paciente con endocarditis estafilocócica.

Recuerda

- Las lesiones cerebrales (isquémicas y hemorrágicas) son las complicaciones extracardiacas más frecuentes en la endocarditis.

Recuerda

- En una endocarditis de localización aórtica, el desarrollo de un bloqueo cardíaco sugiere la existencia de un absceso en el tabique interventricular (absceso intramiocárdico) y justifica la realización inmediata de una ecocardiografía transesofágica.

La endocarditis también se puede acompañar de fenómenos inmunológicos que no deben ser considerados patognomónicos, aunque sí muy sugestivos. Entre ellos se encuentran las manchas de Roth en el fondo de ojo (lesiones hemorrágicas retinianas que también se pueden observar en vasculitis y anemia), nódulos de Osler en los pulpejos de los dedos (Figura 5.4) o hemorragias subconjuntivales.



Figura 5.4. Nódulos de Osler.

Otras manifestaciones de base inmunológica son la esplenomegalia reactiva y la glomerulonefritis por depósito de inmunocomplejos (con frecuencia se acompaña de hipocomplementemia y presencia de factor reumatoide en suero), típicas de las endocarditis de curso subagudo e infrecuentes en la actualidad (Figura 5.5).



Figura 5.5. Manchas de Janeway.

La localización más habitual de la endocarditis infecciosa es la válvula mitral, seguida por la aórtica y, en tercer lugar, la asociación simultánea de endocarditis mitral y aórtica.



■ Endocarditis en el UDVP

En estos pacientes la válvula más frecuentemente afectada con gran diferencia es la tricúspide, seguida de las válvulas izquierdas; la afectación de la válvula pulmonar resulta excepcional debido a que comunica dos cámaras de bajas presiones. Dado que afecta habitualmente a las cavidades cardíacas derechas, el cuadro clínico en el UDVP es menos grave desde un punto de vista hemodinámico y, en lugar de fenómenos embólicos sistémicos, son típicas las embolias sépticas pulmonares que se pueden complicar con el desarrollo de infiltrados nodulares cavitados y pnoneumotórax.

El tratamiento de la endocarditis tricuspídea por *Staphylococcus aureus* en el paciente UDVP consiste en la administración de cloxacilina (actualmente no se recomienda la asociación de un aminoglucósido) y, en ausencia de complicaciones, puede limitarse a 2 semanas. La presencia de cuadros recurrentes de endocarditis en pacientes que persisten en el consumo de drogas por vía parenteral puede obligar a la realización de resección valvular (sin implante en ningún caso de material protésico).

El pronóstico es bueno (no porque exista menor destrucción de la arquitectura valvular, sino por afectarse las cámaras derechas predominantemente), con una tasa de mortalidad baja (Figura 5.6).

Recordar

- Las endocarditis por *Staphylococcus aureus* y *Candida* son las que con más frecuencia se acompañan de complicaciones embólicas a distancia.



Figura 5.6. Embolias sépticas pulmonares en un paciente UDVP con endocarditis tricuspídea.

5.4. Diagnóstico

Se basa en la sospecha clínica, en la realización de hemocultivos (idealmente 3 pares) o de pruebas serológicas para la identificación de microorganismos de cultivo dificultoso, y en el estudio ecocardiográfico. A este respecto, el abordaje transesofágico presenta mayor sensibilidad que

el transtorácico para la visualización de vegetaciones en cavidades izquierdas (90% frente a 70%, respectivamente), y su realización está indicada en casos de estudio transtorácico negativo con alta sospecha clínica de endocarditis, estudio transtorácico de poca calidad, o presencia de válvulas protésicas o dispositivos intracardíacos (Figura 5.7).

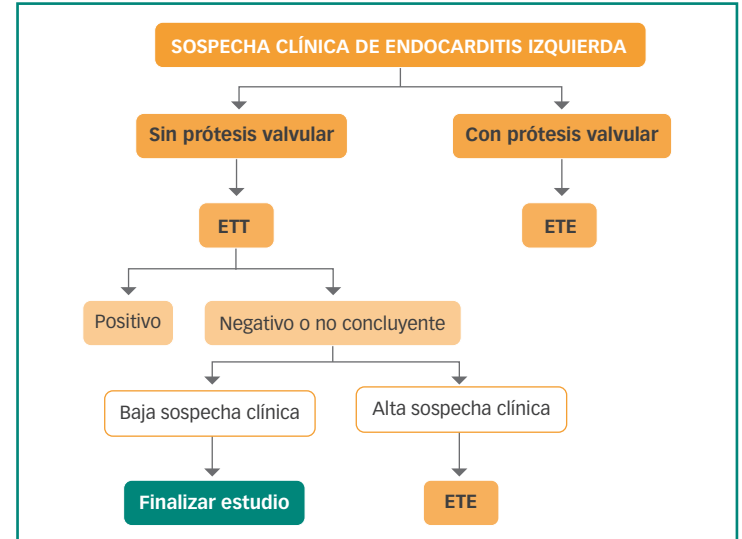


Figura 5.7. Algoritmo diagnóstico ante una sospecha de endocarditis izquierda.

También se recomienda su realización para confirmar el diagnóstico establecido mediante ecocardiografía transtorácica y para delimitar mejor la repercusión hemodinámica. El abordaje transtorácico visualiza mejor las endocarditis de localización tricuspídea y los abscesos miocárdicos de cara anterior, y facilita la valoración hemodinámica de la disfunción valvular (Figura 5.8).

En el paciente UDVP, por tanto, el abordaje transtorácico es suficiente para confirmar la presencia de una endocarditis tricuspídea, y no es habitualmente necesario recurrir al ecocardiograma transesofágico.



Figura 5.8. Vegetación en velo anterior mitral que prolapsa hacia la aurícula izquierda en el ecocardiograma transesofágico.

Hay que destacar que la mayoría de endocarditis con hemocultivo negativo suelen ser consecuencia de la administración previa de tratamiento antibiótico, por lo que es necesario en ocasiones suspenderlo de forma transitoria y repetir el hemocultivo transcurridos unos días. En el resto de casos puede estar causada por hongos o bacterias de cultivo dificultoso, principalmente bacterias intracelulares, que precisan cultivos prolongados o medios específicos.

Para el diagnóstico de las endocarditis por *Coxiella burnetii*, *Chlamydomphila psittaci* y *Bartonella quintana* es generalmente necesario recurrir a la serología, y para el diagnóstico de la endocarditis por *Legionella* spp. se requieren medios de cultivo especiales (agar BCYE-alfa).

Además, si se dispone el tejido valvular tras la cirugía, se recomienda realizar sobre esa muestra cultivo, histología y PCR.

Los criterios modificados de Duke se emplean para estratificar la probabilidad diagnóstica de endocarditis, y han sido revisados en 2023 (Tabla 5.2). Se basan en los hallazgos clínicos, ecocardiográficos y microbiológicos, pero no siempre se consigue un diagnóstico definitivo, sobre todo en el caso de las endocarditis protésicas, donde pierden sensibilidad. Para estas situaciones, se ha demostrado la utilidad de otras pruebas de imagen como la TC cardíaca, la RMN cardíaca o las técnicas de medicina nuclear.

CRITERIOS MAYORES	- Hemocultivos positivos: - Microorganismos típicos en al menos dos hemocultivos separados: - Estreptococos del grupo viridans, <i>Streptococcus gallolyticus</i>, y bacterias del grupo HACEK - Bacteriemia sin foco (primaria) por <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>S. lugdunensis</i> o <i>Enterococcus faecalis</i> - Hemocultivos persistentemente positivos - PCR en sangre positiva para <i>Coxiella burnetii</i>, <i>Bartonella</i> spp. o <i>Tropheryma whippelii</i> - Títulos elevados (> 1/800) de IgG frente a antígenos de fase I de <i>Coxiella burnetii</i> o aislamiento de este microorganismo en uno o más hemocultivos - Títulos elevados ($\geq$ 1/800) de IgM o IgG frente a <i>Bartonella quintana</i> o <i>B. henselae</i> - Hallazgos en pruebas de imagen: - Demostración ecocardiográfica de: - Vegetación, perforación valvular, fistula intracardiaca o pseudoaneurisma - Absceso intramiocárdico - Regurgitación valvular significativa o dehiscencia protésica de nueva aparición - Actividad metabólica anormal detectada mediante ^{18}F-FDG PET-TC sobre una válvula nativa o protésica o sobre un dispositivo intracardiaco - Evidencia de endocarditis infecciosa en la inspección ocular durante la intervención quirúrgica
CRITERIOS MENORES	- UDVP, o cardiopatía predisponente, presencia de dispositivos intracardiacos o historia previa de endocarditis infecciosa - Fiebre superior a 38 °C - Fenómenos vasculares: émbolos en arterias mayores, absceso cerebral o esplénico, infartos sépticos pulmonares, aneurismas micóticos, hemorragia intracraneal o conjuntival, manchas de Janeway - Fenómenos inmunológicos: glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth, factor reumatoide - Hallazgos microbiológicos (cultivo o serología) sin ser criterios mayores
ENDOCARDITIS INFECCIOSA DEFINITIVA	- Criterios patológicos: cultivo o histología positivos en vegetación, absceso intracardiaco, material endovascular explantado o émbolo - Criterios clínicos: 2 criterios mayores 1 criterio mayor y 3 menores 5 criterios menores
ENDOCARDITIS INFECCIOSA POSIBLE	Hallazgos sugestivos que no cumplan los criterios expuestos

Tabla 5.2. Criterios modificados de Duke para el diagnóstico de endocarditis infecciosa (actualización de 2023).

Desde hace algunos años se han incorporado nuevas técnicas de imagen en el abordaje diagnóstico de la endocarditis. La actividad metabólica

patológica en la tomografía por emisión de positrones con flúor-18-fluorodesoxiglucosa acoplada a la tomografía computarizada (^{18}F -FDG PET-TC) se considera actualmente diagnóstica tanto en válvulas nativas como protésicas (particularmente en presencia de un patrón focal o heterogéneo).

La gammagrafía (SPECT) con leucocitos marcados es una prueba igualmente muy específica, si bien su sensibilidad es menor que la de la ^{18}F -FDG PET-TC. La RMN cardíaca también es muy útil, sobre todo para detectar la presencia de complicaciones perivalvulares (como abscesos intramiocárdicos).

Cuando el diagnóstico sea solo “posible” o incluso cuando se haya “descartado” la endocarditis de acuerdo con los criterios de Duke, pero persista una alta sospecha clínica, se debe repetir la ecocardiografía y los hemocultivos y se pueden realizar estas otras técnicas de imagen, ya sea para el diagnóstico de afección cardíaca o para la visualización de complicaciones embólicas silentes (microhemorragias o pseudoaneurismas cerebrales), que apoyarían el diagnóstico **MIR 22-23, 118**.

Recomenda

- Las bacteriemias por estreptococos del grupo viridans, *Streptococcus gallolyticus* y bacterias del grupo HACEK son muy sugerentes de endocarditis.

5.5. Tratamiento

La endocarditis infecciosa es una enfermedad grave con una mortalidad que alcanza el 30-35% en las formas estafilocócicas agudas, y hasta en el 10% de los casos se produce una muerte súbita.

Recomenda

- El tratamiento empírico en un paciente con sospecha de endocarditis sobre válvula nativa habitualmente se basa en la combinación de cloxacilina (o daptomicina), ampicilina y ceftriaxona. De este modo se garantiza la adecuada cobertura de *Staphylococcus aureus* (tanto sensible como resistente a meticilina), de los estreptococos del grupo viridans, y del *Enterococcus faecalis*.

Su tratamiento requiere la administración por vía parenteral de fármacos bactericidas en dosis elevadas y durante tiempo prolongado, ya que las bacterias en las vegetaciones se encuentran rodeadas por fibrina, circunstancia que las hace poco accesibles a los mecanismos defensivos del organismo y a la penetración de los antibióticos (Tabla 5.3).

La asociación de los β -lactámicos con gentamicina es sinérgica frente a los cocos grampositivos, por lo que tradicionalmente se ha recomendado la administración combinada de ambos fármacos en las endocarditis estreptocócicas y estafilocócicas. Sin embargo, las guías de práctica clínica más recientes desaconsejan el uso de gentamicina en las formas estafilocócicas sobre válvula nativa (ya que se considera que su elevado riesgo de nefrotoxicidad excede al beneficio potencialmente obtenido). Por regla general, el tratamiento se debe mantener durante al menos 4 semanas.



El tratamiento de las endocarditis tricuspídeas no complicadas por *S. aureus* puede limitarse a 2 semanas (que habrá que prolongar hasta las 4 semanas en presencia de embolias sépticas pulmonares). También se puede acortar a 2 semanas el tratamiento de las endocarditis estreptocócicas cuando se emplea gentamicina asociada a β -lactámico (penicilina G, ampicilina o ceftriaxona).

Las endocarditis sobre válvula nativa producidas por *S. aureus* sensible a metilicina deben tratarse con cloxacilina (o alternativamente cefazolina). En el caso de *S. epidermidis* (típico en las endocarditis protésicas precoces) se debe asumir, por lo general, la resistencia a metilicina (más del 80% de los casos) y, por ello, es de elección la combinación de vancomicina o daptomicina con gentamicina, a los que puede asociarse rifampicina por su papel sinérgico sobre el *biofilm* bacteriano que se establece sobre la superficie protésica. En caso de resistencia a metilicina, se emplea daptomicina (de elección debido a su mayor actividad intrínseca y menor nefrotoxicidad) ► MIR 16-17, 106 o vancomicina. En las formas protésicas se sigue recomendando la asociación con gentamicina.

Las endocarditis por microorganismos del grupo HACEK deben tratarse con cefalosporinas de 3.^a generación (ceftriaxona).

Para los enterococos sensibles a penicilina (*Enterococcus faecalis*), se utiliza ampicilina asociada a ceftriaxona (que si bien carece de actividad intrínseca frente a los enterococos, presenta un efecto sinérgico al potenciar la acción de la ampicilina). Si el enterococo fuese resistente a β -lactámicos (como suele ser el caso de *E. faecium*) se debe emplear vancomicina o daptomicina asociadas a gentamicina.

TIPO DE ENDOCARDITIS Y MICROORGANISMO IMPLICADO	TRATAMIENTO RECOMENDADO (DURACIÓN)
Endocarditis sobre válvula nativa	
<i>Staphylococcus aureus</i> sensible a metilicina (cavidades izquierdas)	Cloxacilina o cefazolina (durante 4-6 semanas)
<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a metilicina (cavidades izquierdas)	Daptomicina (de primera elección) o vancomicina (durante 4-6 semanas)
<i>Staphylococcus aureus</i> sensible a metilicina (cavidades derechas)	Cloxacilina o cefazolina (durante 2 semanas, prolongando a 4 semanas en caso de émbolos sépticos pulmonares)
Estreptococos del grupo viridans o <i>Streptococcus gallolyticus</i>	Penicilina G o ampicilina o ceftriaxona (durante 4 semanas) Penicilina G o ampicilina o ceftriaxona más gentamicina (durante 2 semanas)
<i>Enterococcus faecalis</i>	Ampicilina más ceftriaxona (durante 6 semanas)
<i>Enterococcus faecium</i>	Vancomicina (de primera elección) o daptomicina más gentamicina (durante 6 semanas)
Bacterias del grupo HACEK	Ceftriaxona (durante 4 semanas)
<i>Coxiella burnetii</i>	Doxiciclina más hidroxycloerquina (durante al menos 18 meses)
<i>Brucella</i> spp.	Doxiciclina más rifampicina más cotrimoxazol (durante al menos 3-6 meses)
Endocarditis sobre válvula protésica	
<i>Staphylococcus aureus</i> sensible a metilicina	Cloxacilina o cefazolina más gentamicina más rifampicina (durante al menos 6 semanas)
<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a metilicina o <i>S. epidermidis</i>	Daptomicina (de primera elección) o vancomicina más gentamicina más rifampicina (durante al menos 6 semanas)

Tabla 5.3. Pautas de tratamiento antibiótico dirigido en las endocarditis.

En el caso de endocarditis por *Brucella* spp. se aconseja el tratamiento con doxiciclina, rifampicina y cotrimoxazol al menos 3 meses, pudiéndose asociar estreptomina durante el primer mes. En los episodios causados por *Coxiella burnetii* se utiliza doxiciclina con hidroxycloerquina de forma prolongada (al elevar el pH del interior del lisosoma, la hidroxycloerquina potencia la actividad de la doxiciclina).

Las endocarditis fúngicas se tratan con una equinocandina asociada a anfotericina B o voriconazol.

Recuerda

- En el momento actual no se recomienda el empleo de gentamicina en la endocarditis estafilocócica sobre válvula nativa.

Debe considerarse la posibilidad de recambio valvular quirúrgico en las endocarditis izquierdas que se acompañen de alguna de las siguientes situaciones ► MIR 12-13, 110 :

- Insuficiencia cardíaca congestiva por rotura o disfunción valvular ► MIR 22-23, 169; MIR 21-22, 20 .
- Infección no controlada con bacteriemia persistente a pesar de la administración durante varios días de tratamiento antibiótico correcto.
- Endocarditis protésica precoz.
- Endocarditis protésica (tanto precoz como tardía) por *Staphylococcus aureus*.
- Absceso intramiocárdico perivalvular con desarrollo de bloqueo de la conducción cardíaca.
- Etiología por bacilos gramnegativos (excepto grupo HACEK), *Brucella*, *Coxiella*, hongos y, en general, cualquier microorganismo para el que no se disponga de un tratamiento antibiótico óptimo. En estos casos, la indicación quirúrgica es habitualmente electiva, no urgente ► MIR 23-24, 115 .
- Embolismos sépticos recurrentes (en especial si se asocian a vegetaciones de gran tamaño, mayores de 10 mm, y oscilantes en la ecocardiografía).

Recuerda

- La causa más frecuente de indicación quirúrgica en las endocarditis izquierdas es la insuficiencia cardíaca refractaria al tratamiento médico, consecuencia de la rotura o disfunción valvular aguda.

5.6. Profilaxis

Las indicaciones de profilaxis de la endocarditis infecciosa han sido revisadas en los últimos años. Así, la máxima fuerza de recomendación se aplica a los pacientes que presenten situaciones de muy alto riesgo para el desarrollo de endocarditis por estreptococos en la cavidad oral, que incluyen las siguientes circunstancias:

- Presencia de prótesis valvulares (incluidas prótesis valvulares transcáteter, aloinjertos y material empleado en valvuloplastias).
- Episodio previo de endocarditis infecciosa.
- Cardiopatía congénita cianósica (*shunt* derecha-izquierda) no reparada.
- Cardiopatía congénita reparada con implante de material protésico (ya sea mediante un procedimiento quirúrgico o con técnicas percutáneas) durante los 6 primeros meses (o de por vida en caso de que persistan defectos anatómicos residuales).
- Portadores de dispositivos de asistencia ventricular.

A estos pacientes se les administrará profilaxis si van a ser sometidos a algún procedimiento que implique perforación o sangrado de la mucosa oral (extracción dentaria, colocación de un implante, endodoncia) o manipulación del tejido periapical o gingival ► **MIR 23-24, 112**.

Recuerda

- La profilaxis de la endocarditis está particularmente indicada en pacientes con situaciones de muy alto riesgo que vayan a ser sometidos a procedimientos que impliquen la perforación o el sangrado de la mucosa de la cavidad oral, o la manipulación del tejido periapical o gingival.

Casos clínicos

Un paciente de 35 años acude al servicio de Urgencias por presentar fiebre elevada de hasta 39 °C, asociada a confusión mental. En la exploración física destaca la existencia de lesiones cutáneas en pie izquierdo a nivel distal, maculares, de milímetros de diámetro, de aspecto isquémico hemorrágico, y la auscultación cardiopulmonar es normal. A los pocos días, se obtiene crecimiento de *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina en tres hemocultivos de tres obtenidos. ¿Cuál de las siguientes sería la actitud correcta a seguir en ese momento?

- 1) Considerar el resultado de los hemocultivos como probable contaminación.
- 2) Pautar de inmediato tratamiento antibiótico con penicilina y gentamicina durante 10 días.
- 3) Comenzar tratamiento con cloxacilina y realizar estudio ecocardiográfico por la existencia probable de endocarditis aguda.
- 4) Descartar la existencia de endocarditis, por la ausencia de soplos en la auscultación cardíaca, y buscar focos de posible osteomielitis.

RC: 3

La administración de profilaxis en procedimientos sobre la mucosa genitourinaria o gastrointestinal (colonoscopia, cistoscopia, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica o cirugía prostática, entre otros) puede ser considerada en pacientes de alto riesgo, si bien el nivel de evidencia disponible es muy bajo y la recomendación es débil.

La pauta de elección consiste en amoxicilina en dosis única (2 g) por vía oral, entre 30-60 minutos antes del procedimiento. Si la vía oral no está disponible, se puede emplear ampicilina o ceftriaxona por vía intramuscular o intravenosa. En pacientes alérgicos a β -lactámicos se puede recurrir a la clindamicina o a un macrólido, igualmente en dosis única.

En todo caso se recomienda que estos pacientes mantengan un especial cuidado en lo relativo a la higiene oral y cutánea, lo que para algunos autores constituye la mejor profilaxis.

Paciente de 45 años, usuario activo de drogas por vía parenteral, que acude al servicio de Urgencias por fiebre de 39,5 °C de 48 horas de evolución, dolor pleurítico, tos y expectoración purulenta. En la radiografía de tórax se observan múltiples lesiones nodulares periféricas múltiples, algunas de ellas cavitadas. Señalar la combinación más probable de las que se proponen:

- 1) Endocarditis pulmonar por *S. aureus*. Tratamiento con cloxacilina durante 4 semanas como mínimo, en ausencia de complicaciones.
- 2) Endocarditis tricuspídea por *S. aureus*. Tratamiento con cloxacilina y gentamicina durante 2 semanas, seguidas de recambio valvular protésico.
- 3) Endocarditis mitral por *S. epidermidis*. Tratamiento con vancomicina y gentamicina durante 4-6 semanas como mínimo, en ausencia de complicaciones.
- 4) Endocarditis tricuspídea por *S. aureus*. Tratamiento con cloxacilina o cefazolina durante 4 semanas, debido a la presencia de émbolos sépticos pulmonares.

RC: 4



Infecciones del tracto respiratorio

Orientación MIR

Son frecuentes las preguntas en forma de caso clínico, por lo que es necesario dominar el abordaje terapéutico de los cuadros clínico-radiológicos de neumonía. Respecto a las infecciones del tracto respiratorio superior, se debe dominar el manejo y las complicaciones de la faringitis estreptocócica.

Preguntas MIR

- ▶ MIR 23-24, 97-UG
- ▶ MIR 22-23, 85; MIR 22-23, 126; MIR 22-23, 168
- ▶ MIR 21-22, 18-OR; MIR 21-22, 179
- ▶ MIR 20-21, 18; MIR 20-21, 144; MIR 20-21, 146
- ▶ MIR 19-20, 26; MIR 19-20, 164-UG
- ▶ MIR 17-18, 16; MIR 17-18, 64; MIR 17-18, 121
- ▶ MIR 16-17, 105-OR; MIR 16-17, 111-OR
- ▶ MIR 14-15, 124
- ▶ MIR 13-14, 114; MIR 13-14, 115; MIR 13-14, 116
- ▶ MIR 12-13, 57-NM; MIR 12-13, 111

Conceptos clave

- La detección del antígeno estreptocócico en el exudado faríngeo de un paciente con faringoamigdalitis permite establecer el diagnóstico sin necesidad de cultivo, e instaurar un tratamiento con penicilina G benzatina (dosis única intramuscular) o penicilina V por vía oral.
- En el abordaje terapéutico de una neumonía es importante considerar si es una forma adquirida en la comunidad o nosocomial y en qué tipo de huésped aparece (sano, inmunodeprimido, en contacto con el medio sanitario...). En sujetos sin patología previa tiene interés diferenciar si la presentación clínica es típica o atípica.
- En presencia de patologías subyacentes que cursan con disminución del nivel de consciencia o alteración de la deglución, debe sospecharse el diagnóstico de neumonía de mecanismo broncoaspirativo con implicación de flora mixta aerobia y anaerobia y, eventualmente, descartar un absceso de pulmón.
- La mayoría de las neumonías se produce tras la microaspiración de secreciones orofaríngeas. La inhalación de aerosoles es menos frecuente (microorganismos atípicos), y aún más excepcional el mecanismo de diseminación por vía hematógena (p. ej., en algunas neumonías por *Staphylococcus aureus*).
- La técnica diagnóstica de elección en infecciones por *Legionella pneumophila* es la detección del antígeno bacteriano en orina, en tanto que el tratamiento de elección se basa en fluoroquinolonas respiratorias (asociando rifampicina en los casos graves).
- En el tratamiento ambulatorio de una neumonía adquirida en la comunidad, que no requiera ingreso hospitalario, se puede utilizar amoxicilina-ácido clavulánico, cefditorén o una quinolona respiratoria (levofloxacino o moxifloxacino) si el cuadro clínico parece típico. Ante un cuadro atípico es preferible recurrir a macrólidos o quinolonas. Las tetraciclinas (doxiciclina) son de elección en la fiebre Q y en la psitacosis.
- En los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad que precisen tratamiento hospitalario y en los que no se sospeche la presencia de flora mixta (aspiración), se puede emplear tanto una quinolona respiratoria como un β -lactámico (amoxicilina-ácido clavulánico o una cefalosporina de 3.^a generación). En este último caso se recomienda asociar un macrólido por su efecto antiinflamatorio.
- Cuando la neumonía adquirida en la comunidad tiene una forma de presentación muy grave que requiere ingreso en UCI, es preferible la combinación de una cefalosporina de 3.^a generación con una quinolona respiratoria para optimizar la cobertura anti-neumocócica.
- Los agentes más frecuentemente implicados en la neumonía nosocomial son *Pseudomonas aeruginosa* y *S. aureus* sensible a meticilina, por lo que el tratamiento debe garantizar su adecuada cobertura. En ocasiones es preciso asociar un antibiótico activo frente a *S. aureus* resistente a meticilina (preferentemente linezolid, ceftarolina o ceftobiprole).
- El tratamiento de elección en el absceso pulmonar tras un episodio de aspiración de contenido gástrico es amoxicilina-ácido clavulánico a dosis elevadas y durante un tiempo prolongado.

6.1. Resfriado común

Habitualmente se produce por rinovirus, que constituyen la etiología más frecuente en cualquier tramo de edad. Las infecciones por rinovirus tienen lugar a lo largo de todo el año, si bien en los países de clima templado se observan picos de incidencia a comienzos del otoño y en primavera.

La segunda causa más frecuente de catarro común son los coronavirus estacionales, que circulan fundamentalmente durante los meses de invierno. En este grupo figuran los alfa-coronavirus 229E y NL64 y los beta-coronavirus HKU1 y OC43. En pacientes inmunodeprimidos pueden ocasionar cuadros de neumonía. Por el contrario, los coronavirus epidémicos (SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2) ocasionan cuadros de infección respiratoria grave. Otros virus que pueden estar implicados son el virus respiratorio sincitial, adenovirus, virus parainfluenza, metapneumovirus y bocavirus.

Recuerda

- Los rinovirus son la etiología más frecuente del catarro común, y con un pico de incidencia en otoño y primavera (a diferencia de los coronavirus estacionales, que predominan en los meses de invierno).

6.2. Faringoamigdalitis agudas y otras infecciones de la cavidad bucal

Etiología

Las faringoamigdalitis son habitualmente de origen vírico (rinovirus, coronavirus y adenovirus), que suponen hasta las dos terceras partes de los casos. Dentro de las de etiología bacteriana destacan los estreptococos β -hemolíticos del grupo A (*Streptococcus pyogenes*) y, en menor medida, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* y anaerobios de la flora orofaríngea. Otros agentes menos frecuentes son el virus de Epstein-Barr, *Neisseria gonorrhoeae*, VIH (la faringoamigdalitis puede formar parte del síndrome retroviral agudo o primoinfección sintomática) y virus Coxsackie.

Clínica

El cuadro clínico general es similar a todas ellas, con odinofagia, tos y faringe eritematosa, ocasionalmente con placas exudativas blanquecinas en los casos más graves. La presencia de conjuntivitis, rinitis o sintomatología digestiva concurrente sugiere una etiología vírica.

La fiebre elevada, las adenopatías laterocervicales dolorosas, el exudado purulento y la ausencia de tos, por el contrario, orientan hacia el diagnóstico de faringoamigdalitis por el estreptococo β -hemolítico del grupo A (son los denominados criterios de Centor) y constituyen una indicación de tratamiento antibiótico. En el caso de la escarlatina, se asocia, además, a una lengua enrojecida y exantema secundario a las exotoxinas pirógenas estreptocócicas A, B y C, y con el clásico tacto de "papel de lija" (Tabla 6.1 y Figura 6.1).

	ESTREPTOCÓCICA	VÍRICA
Edad típica	5-15 años	Cualquier edad
Estacionalidad	Todo el año	Más frecuente en otoño e invierno
Presentación	Brusca	Más progresiva
Tos	Escasa	Importante, irritativa
Fiebre	Elevada	Febrícula
Adenopatías cervicales	Grandes, muy dolorosas	Pequeñas, poco dolorosas
Exudado periamigdalár	Abundante, purulento	Escaso
Otros hallazgos a la inspección	Enantema petequial en paladar blando	
Síntomas gripales	Ausentes	Rinorrea, conjuntivitis
Otros síntomas	Náuseas, vómitos, cefalea, otalgia	Diarrea ocasionalmente
Exantema	Escarlatiniforme	No escarlatiniforme

Tabla 6.1. Diagnóstico diferencial de la faringoamigdalitis aguda.



Figura 6.1. Faringoamigdalitis pultácea por *Streptococcus pyogenes*.

Existen algunos cuadros clínicos peculiares:

- Angina fusoespirilar o de Vincent.** Es una infección mixta ocasionada por diversos anaerobios de la flora oral, como *Selenomonas*, *Fusobacterium* y *Treponema*. Se presenta como una úlcera amigdalár recubierta de una membrana grisácea y halitosis fétida.
- Angina de Ludwig.** Es una infección del suelo de la boca (espacios sublingual y submandibular y, en ocasiones, submental), iniciada desde un absceso apical en los molares del maxilar inferior. Está causada por flora mixta aerobia y anaerobia ▶ MIR 16-17, 111-OR ; MIR 21-22, 18-OR.
- Síndrome de Lemierre** (sepsis posangina). El cuadro consiste inicialmente en una faringoamigdalitis que, por contigüidad, se complica con el desarrollo de una tromboflebitis séptica de la vena yugular interna. Se puede acompañar de émbolos sépticos pulmonares por vía hematológica (este cuadro clínico de embolia pulmonar remeda al producido por *Staphylococcus aureus* en la endocarditis tricuspídea). Típicamente se produce por el bacilo gramnegativo anaerobio *Fusobacterium necrophorum*. Suele observarse con más frecuencia en niños y adultos jóvenes. El tratamiento se realiza con amoxicilina-ácido clavulánico, piperacilina-tazobactam, un carbapenémico o metronidazol (Figura 6.2).

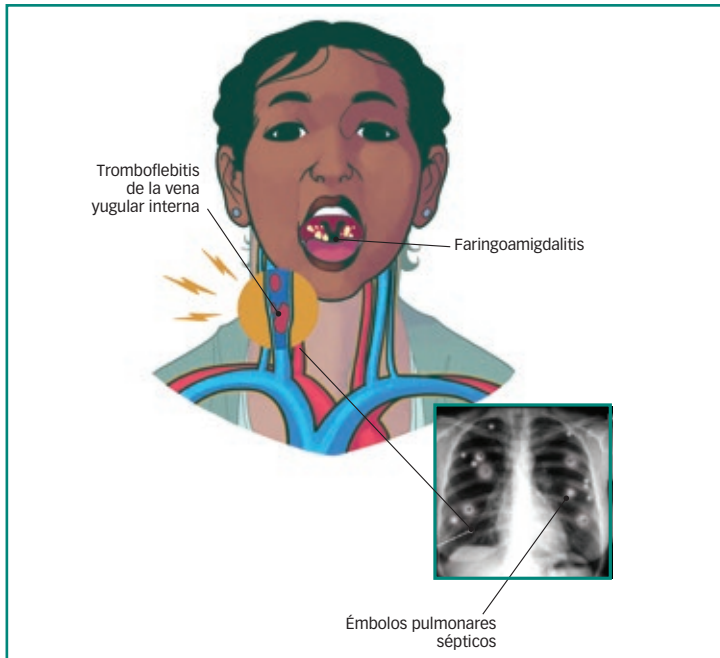


Figura 6.2. Síndrome de Lemierre.

■ Diagnóstico

Ante la sospecha de faringoamigdalitis estreptocócica se debe realizar un test de diagnóstico rápido de detección antigénica en exudado faríngeo (sensibilidad del 75% y especificidad del 95%) y, si es positivo, comenzar el tratamiento.

Si el test antigénico fuera negativo, es preciso realizar un cultivo de secreciones faríngeas, cuyo resultado puede demostrarse en 24-48 horas, si bien este método es el más sensible y específico para establecer un diagnóstico de certeza.

Recomenda

- En presencia de varios criterios de Centor de faringoamigdalitis estreptocócica, el test antigénico rápido tiene un alto valor predictivo positivo y permite iniciar precozmente el tratamiento antibiótico, si bien el diagnóstico de certeza ante un resultado negativo lo proporciona el cultivo.

■ Tratamiento

En el tratamiento de la faringoamigdalitis estreptocócica puede emplearse penicilina G benzatina en monodosis por vía intramuscular, o bien penicilina V por vía oral durante 8-10 días **MIR 13-14, 116**. Como alternativa en alérgicos a β -lactámicos, se puede recurrir a la clindamicina.

En España, la aparición de cepas de estreptococo resistentes a macrólidos desaconseja el uso de estos antibióticos. En casos de abscesos periamigdalinos debe asociarse cirugía. Por otra parte, *Streptococcus pyogenes* puede producir síndromes posinfecciosos no supurativos como fiebre reumática o glomerulonefritis posestreptocócica **MIR 22-23, 168**.

Recomenda

- Penicilina G benzatina intramuscular en dosis única o penicilina V por vía oral durante 8-10 días constituyen el tratamiento de elección de la faringoamigdalitis estreptocócica en nuestro medio.

6.3. Difteria

■ Etiología

Es una infección producida por *Corynebacterium diphtheriae*, bacilo grampositivo anaerobio facultativo y productor de exotoxina cuando se encuentra infectado por un virus bacteriófago. El ser humano es el único reservorio.

Recomenda

- Solo las cepas de *Corynebacterium diphtheriae* infectadas por el bacteriófago son capaces de producir la toxina que causa la difteria.

La transmisión se realiza por vía aérea. Se puede evaluar el estado inmunitario del paciente realizando el test de Schick, que consiste en la inyección intradérmica de toxina diftérica; si la reacción cutánea es positiva, significa que el paciente es susceptible de infección, mientras que un resultado negativo implica la presencia de antitoxinas.

La consecuencia más grave de la infección es la enfermedad sistémica que se produce por la absorción de la toxina, con sintomatología a nivel neurológico, cardíaco y renal (por necrosis de los tejidos afectos al producir la toxina una inhibición de la síntesis proteica de las células de los tejidos afectos). Inicialmente la toxina se libera en el epitelio infectado de la vía aérea superior, originando necrosis celular y pseudomembranas que pueden evolucionar hacia la obstrucción de la vía aérea.

■ Clínica

El cuadro clínico depende de la localización anatómica de las lesiones y de la gravedad del proceso tóxico.

- **Difteria faríngea:** con placas blanquecinas y adenopatías cervicales.
- **Difteria laríngea:** se manifiesta por tos, disnea, ronquera y obstrucción de la vía aérea.
- **Difteria nasal:** con secreción serosanguinolenta con costras.
- **Difteria cutánea:** produce úlceras crónicas no cicatriciales.

La infección se puede acompañar de las siguientes complicaciones:

- **Miocarditis diftérica.** Aunque se observan alteraciones electrocardiográficas hasta en el 25% de los casos (fundamentalmente en forma de trastornos de la conducción), las manifestaciones clínicas de miocarditis son infrecuentes, y aparecen al cabo de 2-3 semanas en forma de insuficiencia cardíaca o arritmias. A veces pueden evolucionar hacia una miocarditis crónica.

- **Complicaciones neurológicas.** Afecta fundamentalmente a pares craneales o nervios periféricos al cabo de 2-6 semanas de la infección. La forma más frecuente es la parálisis del paladar blando, seguida de las formas oculociliares y oculomotoras.

■ Diagnóstico

Se realiza por cultivo faríngeo en medio selectivo de Tinsdale (que contiene L-cistina y telurito de potasio), donde crece formando colonias negras. No obstante, siempre es preciso confirmar que se trata de una cepa toxigénica mediante PCR.

■ Tratamiento

El antibiótico de elección son los macrólidos. En casos graves, deben asociarse esteroides y antitoxina, además de garantizar el soporte vital.

6.4. Otras infecciones de vías respiratorias

■ Laringitis aguda

Esta enfermedad es habitualmente de origen vírico, fundamentalmente por el virus parainfluenza.

■ Otitis media aguda supurada

Los agentes etiológicos fundamentales son *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* tipo b (cuya incidencia ha disminuido notablemente gracias a la amplia distribución de la vacuna conjugada). El tratamiento se realiza con amoxicilina-ácido clavulánico, cefditorén o una quinolona respiratoria. En nuestro medio, las tasas crecientes de resistencia a macrólidos en neumococo los relegan a una segunda línea terapéutica.

Recuerda

- La otitis media supurada es la infección bacteriana pediátrica más frecuente.

■ Otitis externa maligna

Está producida, generalmente, por *Pseudomonas aeruginosa*, que afecta al conducto auditivo externo y se extiende a tejidos blandos y huesos adyacentes, donde produce una osteítis extensa con osteomielitis del peñasco. Puede complicarse con el desarrollo de un absceso cerebral por contigüidad. No se suele acompañar de bacteriemia. Típicamente aparece en personas diabéticas de edad avanzada, con mal control glucémico y microangiopatía asociada.

El tratamiento debe realizarse con antibióticos activos frente a *Pseudomonas* durante períodos prolongados, precisando en muchas ocasiones limpieza quirúrgica extensa. Hasta en el 50% de los casos se asocia a parálisis facial periférica como secuela ► **MIR 16-17, 105-OR**.

■ Epiglotitis

Se produce sobre todo por *H. influenzae* tipo b y *S. pneumoniae*. A raíz del uso sistemático de la vacuna conjugada, la prevalencia del primero ha disminuido notablemente. Puede tener un curso rápidamente progresivo y potencialmente fatal por obstrucción de la vía aérea superior. Se trata con cefalosporinas (cefotaxima o ceftriaxona), quinolonas y, ocasionalmente, esteroides. Es vital asegurar la permeabilidad de la vía aérea.

■ Sinusitis aguda

Se ven afectados diferentes senos, fundamentalmente el maxilar. Producida mayoritariamente por virus. Se puede producir sobreinfección bacteriana, sobre todo por *S. pneumoniae* y *H. influenzae*. Su tratamiento es similar al de las otitis.

■ Bronquitis aguda

Los virus respiratorios son la causa más frecuente. En los episodios de naturaleza bacteriana destacan *Mycoplasma* y *Chlamydia* en sujetos sanos. En pacientes con exacerbación de una enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) predominan *S. pneumoniae*, *H. influenzae* (cepas no encapsuladas), *Moraxella catarrhalis* y, en caso de múltiples ciclos antibióticos previos y enfermedad grave o muy grave (FEV₁ < 50%), bacterias gramnegativas (incluyendo *Pseudomonas aeruginosa* y enterobacterias).

Recuerda

- Neumococo, *Haemophilus influenzae* (cepas no encapsuladas) y *Moraxella catarrhalis* son las bacterias más comunes en la exacerbación respiratoria de un paciente con EPOC. En algunos casos, además, puede estar implicada *Pseudomonas aeruginosa*.

6.5. Neumonías y absceso pulmonar

■ Concepto

Las neumonías son procesos infecciosos del parénquima pulmonar. Según su ámbito de adquisición, se puede clasificar en:

- **Neumonía adquirida en la comunidad.** Son aquellas que se desarrollan en el seno de la comunidad. Este concepto no es aplicable a los pacientes con inmunodepresión grave que adquieren una neumonía sin estar ingresados (neumonía del inmunodeprimido) ni a la tuberculosis.



- **Neumonía intrahospitalaria (nosocomial).** Son aquellas neumonías que debutan clínicamente a partir de las primeras 48 horas de ingreso en un hospital de agudos, o hasta 10 días después del alta.
- **Neumonía asociada a cuidados sanitarios.** Aparecen en pacientes que, sin estar ingresados en un hospital por un proceso agudo, se ven sometidos, en mayor o menor grado, a un contacto habitual con el medio sanitario (pacientes que reciben de forma periódica hemodiálisis, quimioterapia o cuidados de enfermería en su domicilio; institucionalizados en residencias o centros de crónicos; o pacientes con ingreso superior a 48 horas en un hospital de agudos durante los 3 meses previos).

■ Patogenia

En condiciones normales, la vía respiratoria inferior es estéril gracias a los mecanismos de filtrado y eliminación mucociliar. Cuando en la superficie traqueobronquial se deposita un patógeno, el movimiento de los cilios permite que sea arrastrado hasta la orofaringe donde es deglutido. Si este mecanismo de defensa falla, el patógeno se deposita en la superficie alveolar, donde son las células fagocitarias (principalmente los macrófagos alveolares) y la inmunidad humoral las encargadas de su eliminación. Si fallan todos estos mecanismos, o si el inóculo bacteriano es muy elevado, se desencadena un proceso inflamatorio mediado por la secreción de citoquinas y quimiocinas (particularmente IL-8), que contribuyen a la atracción de neutrófilos y macrófagos al parénquima pulmonar.

Los microorganismos pueden invadir el parénquima por varias vías: aspiración de secreciones orofaríngeas, inhalación de aerosoles, diseminación hematógena desde un foco extrapulmonar, diseminación por contigüidad, o tras la inoculación directa de los microorganismos en la vía aérea.

Recuerda

- Los pacientes hospitalizados y con enfermedades subyacentes tienen mayor riesgo de desarrollar neumonías por bacilos gramnegativos debido a un cambio en la composición de su flora orofaríngea.

Microaspiraciones orofaríngeas y aspiración del contenido gástrico

Es el mecanismo etiopatogénico más frecuente. Los individuos sanos son portadores orofaríngeos de *Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes*, *Neisseria*, *Corynebacterium*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* o *M. pneumoniae*; los anaerobios están presentes en los surcos gingivales y en la placa dental. La colonización de la orofaringe por bacilos gramnegativos es rara en condiciones normales, pero puede tener lugar en pacientes hospitalizados, de edad avanzada, o con diabetes, alcoholismo u otras enfermedades subyacentes.

En aproximadamente la mitad de los adultos sanos se pueden producir microaspiraciones de secreciones orofaríngeas durante el sueño. El desarrollo de neumonía es más probable si la aspiración es de gran volumen o contiene flora más virulenta o cuerpos extraños, como ocurre en la aspiración de material digestivo. La aspiración masiva de contenido gástrico, por el contrario, requiere de la presencia de factores subyacentes, como alteración del nivel de consciencia (alcohólicos, usuarios de drogas, epilepsia,

ictus, anestesia general), disfunción neurológica o trastornos de la deglución **MIR 19-20, 26**. En condiciones normales, el estómago permanece estéril gracias a la acción del ácido clorhídrico; sin embargo, la elevación del pH gástrico por encima de 4 (como ocurre en pacientes de edad avanzada, aclorhidria, nutrición enteral o tratamiento con inhibidores de la bomba de protones) permite el paso de microorganismos entéricos al tracto digestivo superior y, eventualmente, su llegada a la cavidad oral.

Recuerda

- Las microaspiraciones orofaríngeas tienen lugar en sujetos sanos, mientras que la aspiración masiva de contenido gástrico solo se produce en presencia de factores predisponentes.

La intubación orotraqueal con ventilación mecánica invasiva es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de neumonía nosocomial. Otros factores de riesgo son los equipos para cuidados respiratorios como nebulizadores y humidificadores (que pueden estar contaminados por bacterias capaces de multiplicarse en el agua) o el uso de las sondas nasogástricas (asociado al desarrollo de sinusitis, colonización orofaríngea y reflujo gastroesofágico).

Inhalación

Las partículas menores de 5 micras pueden permanecer suspendidas en el aire durante mucho tiempo y, al ser inhaladas en forma de aerosoles, depositarse en los bronquiolos y alvéolos. Esta es la vía habitual de entrada de los conocidos como microorganismos atípicos: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Chlamydomphila psittaci*, *Coxiella burnetii*, virus y *Legionella pneumophila*. En el ámbito intrahospitalario, esta última se adquiere a través de aparatos de ventilación y sistemas de aire acondicionado contaminados.

Recuerda

- La infección por microorganismos atípicos (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Chlamydomphila psittaci*, *Coxiella burnetii* y virus) tiene lugar a través de la inhalación de aerosoles.

Diseminación hematógena

Se produce en casos de endocarditis tricuspídea o bacteriemia asociada a catéteres intravenosos (típicamente por *S. aureus*). También puede diseminarse al pulmón la infección de los tejidos retrofaríngeos por *Fusobacterium necrophorum* en el contexto de un síndrome de Lemierre.

Diseminación por contigüidad

En ocasiones excepcionales tiene lugar a partir de una infección adyacente en el mediastino o la pared torácica.

Inoculación directa

Puede producirse durante la realización de una intubación orotraqueal.

Epidemiología y etiología

La etiología de la neumonía depende de si es adquirida en la comunidad o intrahospitalaria. En el primer caso, es necesario considerar factores como la edad, la existencia de enfermedades subyacentes, contactos ocupacionales o ciertas características clínicas acompañantes (Tabla 6.2).

AGENTE	FACTORES DE RIESGO
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Agente más frecuente a nivel global Hipogammaglobulinemia ▶ MIR 13-14, 114, esplenectomía
<i>Staphylococcus aureus</i>	Sobreinfección de una neumonía gripal previa, diabetes mellitus, hemodiálisis
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	Hipogammaglobulinemia, esplenectomía
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Alcoholismo
Anaerobios	Alteraciones del nivel de consciencia, trastornos de la deglución
<i>Coxiella burnetii</i>	Contacto con ganado (fiebre Q)
<i>Chlamydomphila psittaci</i>	Contacto con aves (psitacosis)
<i>Rhodococcus equi</i>	Contacto con caballos (pacientes inmunodeprimidos, especialmente infección por VIH)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Acinetobacter baumannii</i>	Estancia prolongada en UCI, intubación, tratamiento antibiótico previo
<i>Francisella philomiragia</i>	Ahogamiento en agua salada
<i>Aeromonas hydrophila</i>	Ahogamiento en agua dulce
<i>Legionella pneumophila</i>	Ambientes cerrados, contaminación de circuitos de ventilación, tratamiento crónico con esteroides

Tabla 6.2. Principales agentes etiológicos en la neumonía.

Neumonías extrahospitalarias o adquiridas en la comunidad

En los niños menores de 6 meses los microorganismos más frecuentes son *Chlamydia trachomatis* y el virus respiratorio sincitial (VRS). En los comprendidos entre los 6 meses y los 5 años predomina *Streptococcus pneumoniae*. Entre los 5 y los 18 años destaca *Mycoplasma pneumoniae* y, en menor medida, *Chlamydomphila pneumoniae* ▶ MIR 17-18, 64.

Recuerda

- En adultos el neumococo es el agente etiológico más frecuente.

En la población adulta el microorganismo más frecuentemente implicado, independientemente de la edad y de la comorbilidad asociada, en la neumonía adquirida en la comunidad, es *S. pneumoniae*. A partir de los 65 años aumenta la frecuencia relativa de otras bacterias, como los bacilos gramnegativos.

Recuerda

- Las neumonías de presentación atípica por *Mycoplasma pneumoniae* son más frecuentes en pacientes jóvenes.

Se observa igualmente una cierta variación estacional; por ejemplo, *L. pneumophila* predomina en verano y otoño, mientras que *M. pneumoniae* presenta cierto predominio en invierno.

Neumonías intrahospitalarias o nosocomiales

Los agentes etiológicos más frecuentes son los bacilos gramnegativos, sobre todo las enterobacterias y *Pseudomonas aeruginosa*. Otros microorganismos que se deben considerar a la hora de seleccionar el tratamiento empírico son *S. aureus*, neumococo y *H. influenzae*.

En determinadas circunstancias se deberá sospechar otros agentes: anaerobios (broncoaspiración o cirugía abdominal reciente), *L. pneumophila* (corticoterapia en dosis elevadas o aislamiento de este agente en muestras ambientales en el centro hospitalario), y *S. aureus* resistente a meticilina (insuficiencia renal crónica, colonización cutánea o nasal, estancia prolongada en UCI).

Recuerda

- Los agentes más frecuentemente implicados en la neumonía nosocomial son *Pseudomonas aeruginosa*, enterobacterias y *Staphylococcus aureus*.

Neumonías asociadas al cuidado sanitario

Si bien el neumococo constituye el agente más habitual en la mayor parte de las series, en este escenario aumenta la incidencia relativa de otros agentes como *S. aureus*, bacilos gramnegativos y anaerobios.

Patrones radiológicos e histológicos

Según su presentación radiológica y correlato anatomopatológico, se distinguen tres tipos de neumonía (Tabla 6.3 y Figura 6.3):

- Neumonía alveolar o lobar.** Afecta a múltiples alvéolos (que aparecen llenos de exudado purulento), pudiendo incluso comprometer la totalidad del lóbulo. Los bronquiolos, no obstante, están respetados, circunstancia que da lugar a la aparición del signo radiológico conocido como "broncograma aéreo".

Esta es la presentación por excelencia de la neumonía neumocócica. También se observa en las neumonías por *Klebsiella pneumoniae*, en las que es muy típico el compromiso de los lóbulos superiores con abombamiento de la cisura interlobar (Figura 6.4).

Recuerda

- El infiltrado alveolar en lóbulos superiores con el signo del "abombamiento de la cisura" es característico de la neumonía por *Klebsiella pneumoniae*, más frecuente en alcohólicos.



NEUMONÍA ALVEOLAR (LOBAR)	BRONCONEUMONÍA	NEUMONÍA INTERSTICIAL	NEUMONÍA NECROTIZANTE/ABSCESO PULMONAR
Afectación de múltiples alvéolos que respeta los bronquiolos Signo del broncograma aéreo Puede afectar a todo un lóbulo	Afectación tanto de alvéolos como de bronquiolos Ausencia de broncograma aéreo Afectación segmentaria y múltiple No suele comprometer a un lóbulo completo	Afectación del intersticio Ausencia de broncograma aéreo	Necrosis en el parénquima pulmonar, que radiológicamente aparece como zonas hiperlucientes en el seno de área de condensación Neumonía necrotizante (múltiples cavidades pequeñas) Absceso pulmonar (cavidad habitualmente única mayor de 2 cm) Localización típica en zonas declives
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Chlamydomphila psittaci</i> , <i>C. pneumoniae</i> <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> Virus respiratorios	Anaerobios <i>Staphylococcus aureus</i> productor de toxina de Pantón-Valentine <i>Streptococcus pneumoniae</i> serotipo 3 <i>Rhodococcus equi</i>
Síndrome típico (fiebre elevada, esputo purulento, inicio brusco, dolor pleurítico)		Síndrome atípico (febrícula, curso progresivo, tos no productiva, ausencia de dolor torácico)	Curso prolongado (febrícula, pérdida ponderal, boca séptica, feto pútrido) en pacientes con riesgo de aspiración de contenido gástrico

Tabla 6.3. Clasificación clinicorradiológica de la neumonía.

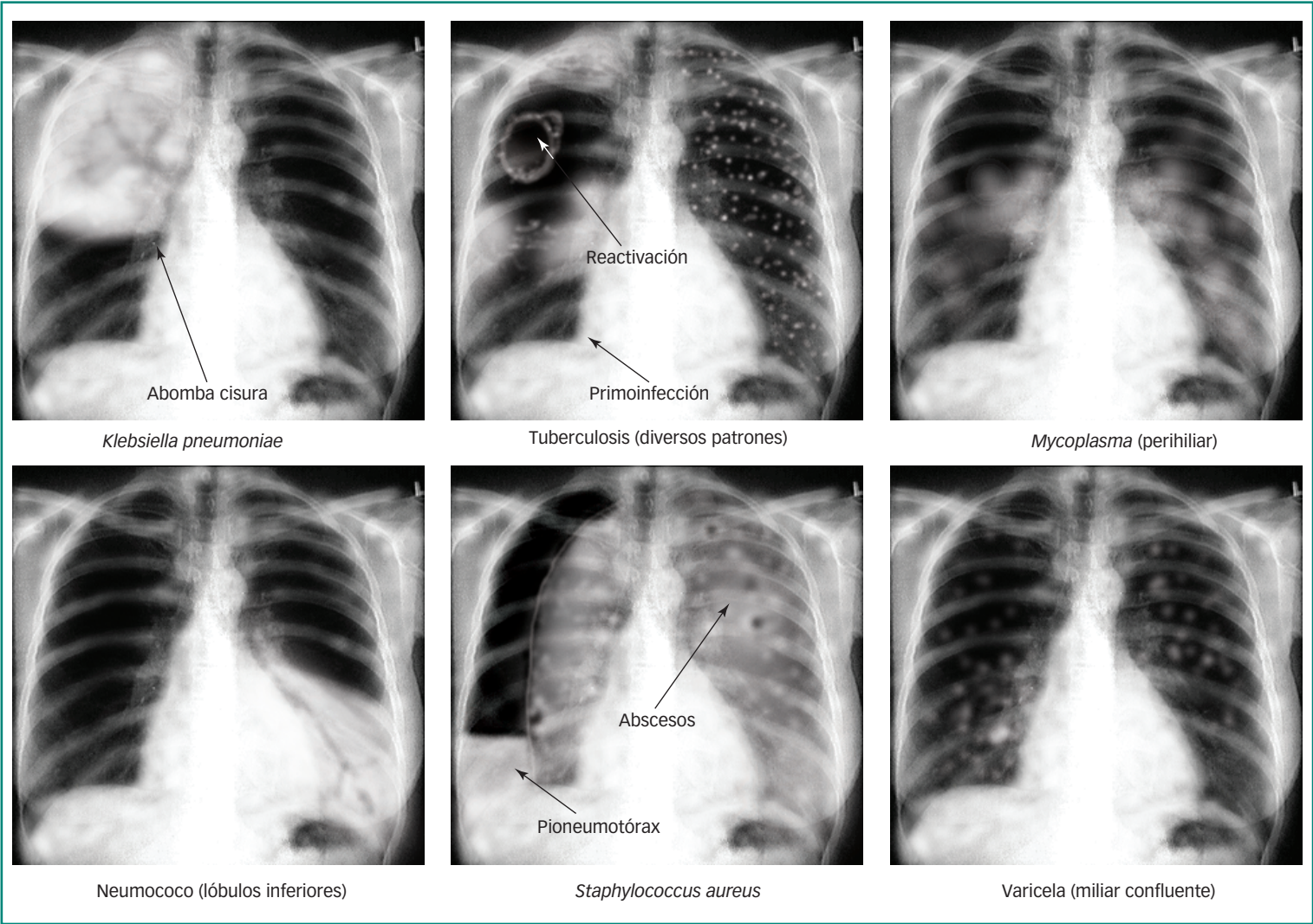


Figura 6.3. Patrones radiológicos característicos de los diversos tipos de neumonía.

- **Bronconeumonía.** Afecta tanto a los alvéolos como a los bronquiólos adyacentes. La expresión radiológica suele ser segmentaria y múltiple, pero es raro que llegue a extenderse a un lóbulo completo. Debido al compromiso de los bronquiólos, no se aprecia el signo del broncograma aéreo. Los microorganismos habitualmente causantes son *P. aeruginosa*, otros bacilos gramnegativos y *S. aureus*.

Recomenda

- La bronconeumonía es el patrón radiológico característico en las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*.



Figura 6.4. Neumonía alveolar por *Streptococcus pneumoniae*.

- **Neumonía intersticial.** Afecta exclusivamente al intersticio, respetando la luz bronquiolar y alveolar. Suele ser la forma de manifestación de los microorganismos atípicos: *C. psittaci*, *C. pneumoniae*, *C. burnetii*, virus respiratorios (gripe, adenovirus) y *M. pneumoniae*, así como *Pneumocystis jirovecii* (**Figura 6.5**).



Figura 6.5. Neumonía intersticial con afectación bilateral difusa.

- **Neumonía necrotizante y absceso pulmonar.** Algunos microorganismos (anaerobios, neumococo de serotipo 3, *S. aureus* productor de toxina de Pantón-Valentine, *Rhodococcus equi*) pueden producir necrosis del parénquima, que radiológicamente aparece como zonas hiperlucantes en el seno de un área condensada. Desde un punto de vista radiológico se distingue entre absceso pulmonar (cavidad única de más de 2 cm de diámetro, en ocasiones con un nivel hidroaéreo en su interior) (**Figura 6.6**) o neumonía necrotizante (múltiples cavidades de menor tamaño) **MIR 17-18, 16**.

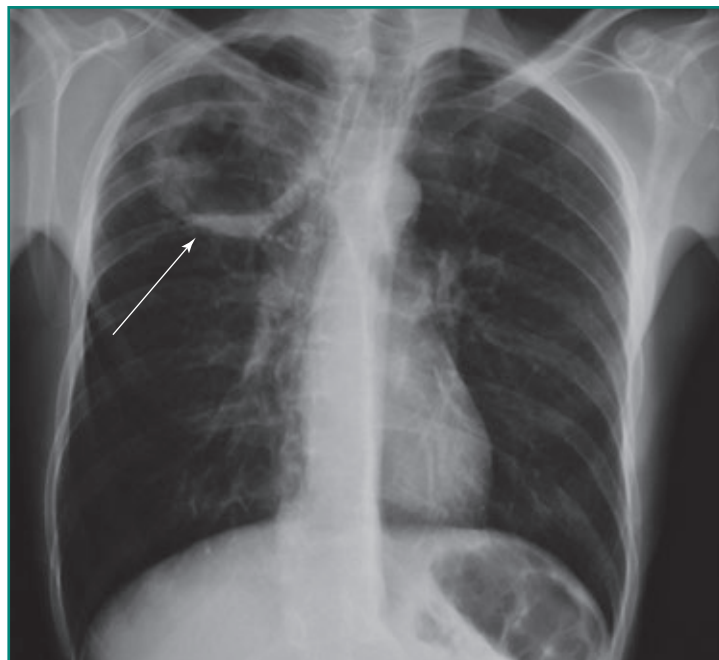


Figura 6.6. Absceso pulmonar en lóbulo superior derecho (con nivel hidroaéreo en su interior).

Clínica

A continuación se recogen las diversas manifestaciones de la neumonía.

Neumonía adquirida en la comunidad

Clásicamente se distingue, atendiendo a su presentación clínica, entre síndrome típico y síndrome atípico. Actualmente se tiende a considerar esta clasificación un tanto artificiosa, ya que algunos microorganismos pueden presentarse de ambas formas. No obstante, sigue siendo útil para orientar el diagnóstico etiológico.

- **Síndrome típico.** Es un cuadro de inicio brusco en forma de fiebre elevada, escalofríos, tos productiva con expectoración purulenta y dolor pleurítico. Semiológicamente, en la auscultación pulmonar se detectan crepitantes y/o soplo tubárico o egofonía (datos de condensación del parénquima). Radiológicamente puede cursar en forma de neumonía lobar (alveolar) o de bronconeumonía. Suelen asociar leucocitosis. Es la forma de presentación habitual de la neumonía neumocócica. Otras bacterias que pueden producir un cuadro similar son *Klebsiella pneumoniae* y *H. influenzae*. La complicación supurativa más frecuente es el empiema. *Legionella pneumophila* produce habitualmente un cuadro clínico y radiológico similar al neumococo, pero especialmente grave (ha sido clasificada tradicionalmente como "atípica" por su modo de transmisión y por la resistencia intrínseca a β -lactámicos, pero no por su cuadro clínico).

Recuerda

- Además de neumonía ("enfermedad de los legionarios"), *Legionella pneumophila* puede producir un cuadro autolimitado consistente en fiebre, mialgias y cefalea sin compromiso respiratorio, denominado "fiebre de Pontiac". Es más frecuente en individuos jóvenes.



- **Síndrome atípico.** Se caracteriza por una presentación más subaguda, con fiebre o febrícula sin escalofríos, cefalea, mialgias, artralgias y tos seca. Semiológicamente, la auscultación pulmonar suele ser normal, aunque a veces pueden escucharse crepitantes y sibilancias. Radiológicamente se aprecia un patrón intersticial. No suele acompañarse de leucocitosis marcada.

Es la forma de presentación más habitual de *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Chlamydomphila psittaci*, *Coxiella burnetii* y diversos virus. Puede acompañarse de diversas manifestaciones extra-pulmonares (Tabla 6.4).

AGENTE	MANIFESTACIÓN CARACTERÍSTICA
<i>Coxiella burnetii</i>	Hepatitis (granulomas hepáticos "en rosquilla")
<i>Chlamydomphila psittaci</i>	Esplenomegalia
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Miringitis bullosa (inflamación de la membrana del tímpano), anemia hemolítica por crioaglutininas, manifestaciones neurológicas (ataxia, mielitis transversa), eritema nudoso
<i>Legionella pneumophila</i>	Diarrea, obnubilación, mialgias y elevación de la CPK, hiponatremia, hipofosforemia

Tabla 6.4. Manifestaciones extrapulmonares de la neumonía.

Neumonía nosocomial

El diagnóstico de esta entidad es complejo. Los criterios clínicos comúnmente aceptados incluyen la presencia de un infiltrado de nueva aparición en la radiografía de tórax asociado a fiebre y secreciones traqueobronquiales purulentas, deterioro del gradiente alveoloarterial y leucocitosis. Sin embargo, a menudo estos criterios son poco sensibles y específicos en pacientes con enfermedades pulmonares previas, intubación orotraqueal que irrita la mucosa u otros procesos que también pueden producir fiebre y leucocitosis.

Absceso pulmonar

El absceso pulmonar presenta peculiaridades clínicas en comparación con el resto de las neumonías.

La mayoría de las veces la clínica es indolente y remeda a la de la tuberculosis: diaforesis nocturna, pérdida ponderal, tos, fiebre no muy elevada y expectoración ocasionalmente hemoptoica. En la exploración física se puede encontrar boca séptica, roncus, crepitantes, soplo anótero y aliento fétido.

Radiológicamente la localización típica del infiltrado son los segmentos pulmonares más declives (segmento superior del lóbulo inferior y posterior del lóbulo superior) y, de modo característico, se produce una cavitación con nivel hidroaéreo. Otras veces la clínica del absceso es más aguda.

La patogenia es por aspiración de flora mixta de la cavidad oral, tanto aerobia (estreptococos del grupo viridans) como anaerobia neumococo.

Criterios de gravedad en la neumonía adquirida en la comunidad

Hay varias escalas pronósticas, como el índice de Fine (*Pneumonia Severity Index*) o la escala CURB65. Esta última presenta la ventaja de su mayor sencillez, lo que facilita su aplicación en la práctica clínica ▶ MIR 20-21, 18;

MIR 22-23, 126 (Tabla 6.5).

VARIABLES
Confusión
Nitrógeno ureico (BUN) > 19 mg/dL
Frecuencia respiratoria ≥ 30 rpm
Presión arterial sistólica < 90 mmHg o diastólica < 60 mmHg
Edad ≥ 65 años

Tabla 6.5. Variables incluidas en la escala CURB65.

Desde un punto de vista radiológico, la afectación bilateral o de más de un lóbulo, la presencia de un derrame pleural, la cavitación o la progresión rápida del infiltrado constituyen igualmente datos de mal pronóstico. Por otra parte, ciertos criterios de presentación inicial muy grave justifican el ingreso en una unidad de cuidados intensivos ▶ MIR 19-20, 164-UG (Tabla 6.6).

CRITERIOS
Insuficiencia respiratoria grave con requerimiento de ventilación mecánica
Shock séptico (necesidad de fármacos vasoactivos)
Insuficiencia renal aguda con requerimiento de diálisis
Coagulación intravascular diseminada
Meningitis aguda asociada
Coma

Tabla 6.6. Criterios de presentación inicial muy grave en la neumonía adquirida en la comunidad.

Recuerda

- Se conoce como "tríada de Austrian" la presencia simultánea de neumonía, meningitis y endocarditis de etiología neumocócica. Es más frecuente en alcohólicos.

Diagnóstico

El **diagnóstico sintromico** se basa en una historia clínica compatible junto con alteraciones radiológicas. El **diagnóstico etiológico** puede inferirse a partir de los datos clínicos, patrones radiológicos y aspectos epidemiológicos. Sin embargo, el diagnóstico etiológico de certeza solo se obtiene mediante procedimientos microbiológicos que no siempre están justificados. En ocasiones, a pesar de la realización de estas pruebas, no se consigue determinar la etiología (en algunas series la proporción de casos de neumonía sin diagnóstico etiológico supera el 50%).

Los métodos diagnósticos no invasivos más habituales son:

- **Examen de esputo.** La tinción de Gram y el cultivo de la muestra de esputo se considera adecuado siempre que presente más de 25 polimorfonucleares y menos de 10 células epiteliales por campo de pequeño aumento en la observación al microscopio (criterios de Murray). Cuando en la tinción de Gram solo se aprecia un tipo morfológico de bacteria, es probable que ese microorganismo sea el causante de la neumonía. Presenta una sensibilidad y especificidad aproximadas del 60% y del 85%, respectivamente. Si en la tinción de Gram de una muestra de buena calidad se observa flora mixta, sugiere infección por anaerobios.

En el esputo también se puede realizar la búsqueda de *Legionella* mediante una tinción directa con anticuerpos fluorescentes (inmunofluorescencia directa), si bien su sensibilidad es limitada.

- **Técnicas serológicas.** Son útiles en la infección por microorganismos atípicos (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *C. psittaci*, *C. burnetii* y virus). Se realizan generalmente por inmunofluorescencia indirecta o fijación de complemento, empleando como criterio diagnóstico la detección de IgM o el aumento del título de IgG durante la fase de convalecencia de al menos 4 veces respecto a fase aguda.
- **Hemocultivos.** Son muy específicos, aunque su sensibilidad diagnóstica es baja. La rentabilidad de los mismos aumenta si se realiza la extracción de la sangre coincidiendo con el pico febril.
- **Detección de antígenos bacterianos en orina (ELISA o inmunocromatografía).** Empleada en caso de sospecha de *Legionella pneumophila*, es muy sensible y específica para la detección del serogrupo 1 (que produce aproximadamente el 70% de las infecciones por dicha bacteria), por lo que constituye el método diagnóstico de elección. El medio de cultivo específico para *Legionella* es el agar BCYE-alfa, si bien, por su complejidad y coste, se suele limitar a centros de referencia. También están disponibles técnicas de detección de antígeno neumocócico en orina.

Recuerda

- La técnica diagnóstica de elección en las infecciones por *Legionella pneumophila* es la detección del antígeno en orina.

Los métodos diagnósticos invasivos solo están indicados en las neumonías más graves, de curso fulminante o que no responden al tratamiento empírico inicial:

- **Punción-aspiración con aguja fina transtorácica.** Ofrece una alta especificidad, pero su sensibilidad es baja.
- **Biopsia pulmonar mediante toracoscopia o toracotomía.** Es la técnica más agresiva, por lo que se emplea excepcionalmente en casos de neumonía progresiva en la que muestras obtenidas por broncoscopia no tengan valor diagnóstico.
- **Toracocentesis.** Se practica en caso de derrame pleural paraneumónico o empiema. Es una técnica muy específica.
- **Fibrobroncoscopia.** Es el procedimiento invasivo de referencia. Es preciso realizar cultivos cuantitativos para distinguir entre colonización e infección. Cuando la muestra se obtiene mediante cepillo bronquial protegido, cepillo bronquial con catéter telescópico o cepillo protegido de doble cubierta, se acepta como significativo un recuento ≥ 1.000 unidades formadoras de colonias/mL de dilución de la muestra. En el caso del lavado broncoalveolar, si se encuentra en concentraciones ≥ 10.000 unidades formadoras de colonias/mL.

También se considera específica la existencia de más de 2-5% de microorganismos intracelulares en los macrófagos del lavado. Para el aspirado endotraqueal se exigen concentraciones ≥ 100.000 unidades formadoras de colonias/mL (Tabla 6.7).

TÉCNICA	CRITERIO EN CULTIVO SEMICUANTITATIVO
Aspirado endotraqueal	≥ 100.000 UFC/mL
Lavado broncoalveolar	≥ 10.000 UFC/mL > 2-5% de microorganismos intracelulares en macrófagos alveolares
Cepillo bronquial protegido (telescópico o de doble cubierta)	≥ 1.000 UFC/mL

Tabla 6.7. Diagnóstico microbiológico en las muestras obtenidas mediante técnicas invasivas en el tracto respiratorio inferior.

Criterios de ingreso hospitalario en caso de neumonía adquirida en la comunidad

Se suele indicar el ingreso hospitalario en las siguientes circunstancias:

- Edad superior a 65-70 años.
- Compromiso orgánico: insuficiencia respiratoria, taquipnea > 30 rpm, hipotensión arterial, deterioro agudo de la función renal, confusión.
- Infiltrado alveolar con afectación de dos o más lóbulos (neumonías con patrón alveolar).
- Rápida progresión del infiltrado o desarrollo de cavitación en el seguimiento radiológico.
- Derrame pleural paraneumónico ► MIR 20-21, 144 (Figura 6.7).
- Comorbilidad importante (cirrosis hepática, alcoholismo, diabetes, neoplasia, inmunodepresión).
- Evolución desfavorable a pesar del tratamiento antibiótico empírico aparentemente correcto.
- Situación social que impida un adecuado cumplimiento terapéutico ambulatorio.



Figura 6.7. Derrame pleural paraneumónico.

En algunos centros se recurre al índice de Fine o la escala CURB65 para determinar la necesidad del ingreso del paciente.

Recuerda

- Ante una neumonía que no responde clínicamente a un tratamiento antibiótico empírico aparentemente correcto, se debe descartar en primer lugar la presencia de un derrame paraneumónico como posible complicación supurativa local ► MIR 22-23, 85; MIR 20-21, 144; MIR 13-14, 115; MIR 12-13, 57-NM.



■ Tratamiento

Neumonía adquirida en la comunidad

En la mayoría de los casos no se llega a identificar un microorganismo responsable (diagnóstico exclusivamente sindrómico), por lo que hay que emplear una antibioterapia empírica en función de la gravedad, la etiología más probable y los patrones de resistencia locales (Figura 6.8).

Recorda

- Todo paciente con neumonía adquirida en la comunidad de presentación típica debe recibir tratamiento antineumocócico con un β -lactámico o una quinolona respiratoria (levofloxacino o moxifloxacino).

Un problema actual en diferentes países es la resistencia de *Streptococcus pneumoniae* a la penicilina, que está mediada por la modificación de diversas PBP (*penicillin-binding proteins*) de su pared bacteriana (en concreto las PBP 1a, 2b y 2x).

Antes de 1970, la mayoría de las cepas de neumococo eran uniformemente sensibles a la penicilina. En el momento actual, la prevalencia de cepas de neumococo con sensibilidad intermedia (concentración mínima inhibitoria [CMI] de 4 $\mu\text{g/mL}$) y de cepas resistentes (CMI $\geq 8 \mu\text{g/mL}$) en nuestro medio es del 40% y del 20%, respectivamente.

Por otra parte, la resistencia en neumococo a macrólidos es igualmente frecuente (hasta el 40% de las cepas). Los mecanismos de resistencia pueden

consistir en la presencia de bombas de expulsión activa (fenotipo M, solo afecta a macrólidos de 14 y 15 átomos de carbono), o bien en modificaciones en la diana ribosómica mediadas por el gen *ermA* (fenotipo MLS_B , que genera resistencias cruzadas e inducibles entre todos los macrólidos, clindamicina y estreptograminas).

Recorda

- Debido a la elevada tasa de resistencia en nuestro medio, los macrólidos no deben ser empleados en monoterapia para el tratamiento de las infecciones neumocócicas.

- **Neumonía adquirida en la comunidad sin criterio de ingreso.** Si el paciente presenta un síndrome típico, es preciso asegurar la cobertura frente al neumococo, para lo que puede utilizarse amoxicilina-ácido clavulánico, cefditoren o una quinolona respiratoria (levofloxacino o moxifloxacino). En caso de síndrome atípico, se puede recurrir a un macrólido (claritromicina o azitromicina) o a una quinolona respiratoria. Algunos expertos recomiendan el tratamiento combinado que sea activo frente a ambos tipos de agentes (típicos y atípico) en presencia de dudas sobre la clasificación del cuadro clínico-radiológico. En estos casos se podría emplear la combinación de un β -lactámico más macrólido o, como alternativa, la monoterapia con levofloxacino o moxifloxacino. La doxiciclina es el fármaco de elección en psitacosis (*Chlamydia psittaci*) o fiebre Q (*Coxiella burnetii*).
- **Neumonía adquirida en la comunidad con criterio de ingreso.** El tratamiento empírico puede realizarse con alguno de los siguientes antibióticos: cefalosporina de 3.ª generación (cefotaxima o ceftriaxona) o amoxicilina-ácido clavulánico asociados a un macrólido (claritromicina o azitromicina) ▶ MIR 17-18, 121; MIR 14-15, 124; MIR 12-13, 111.

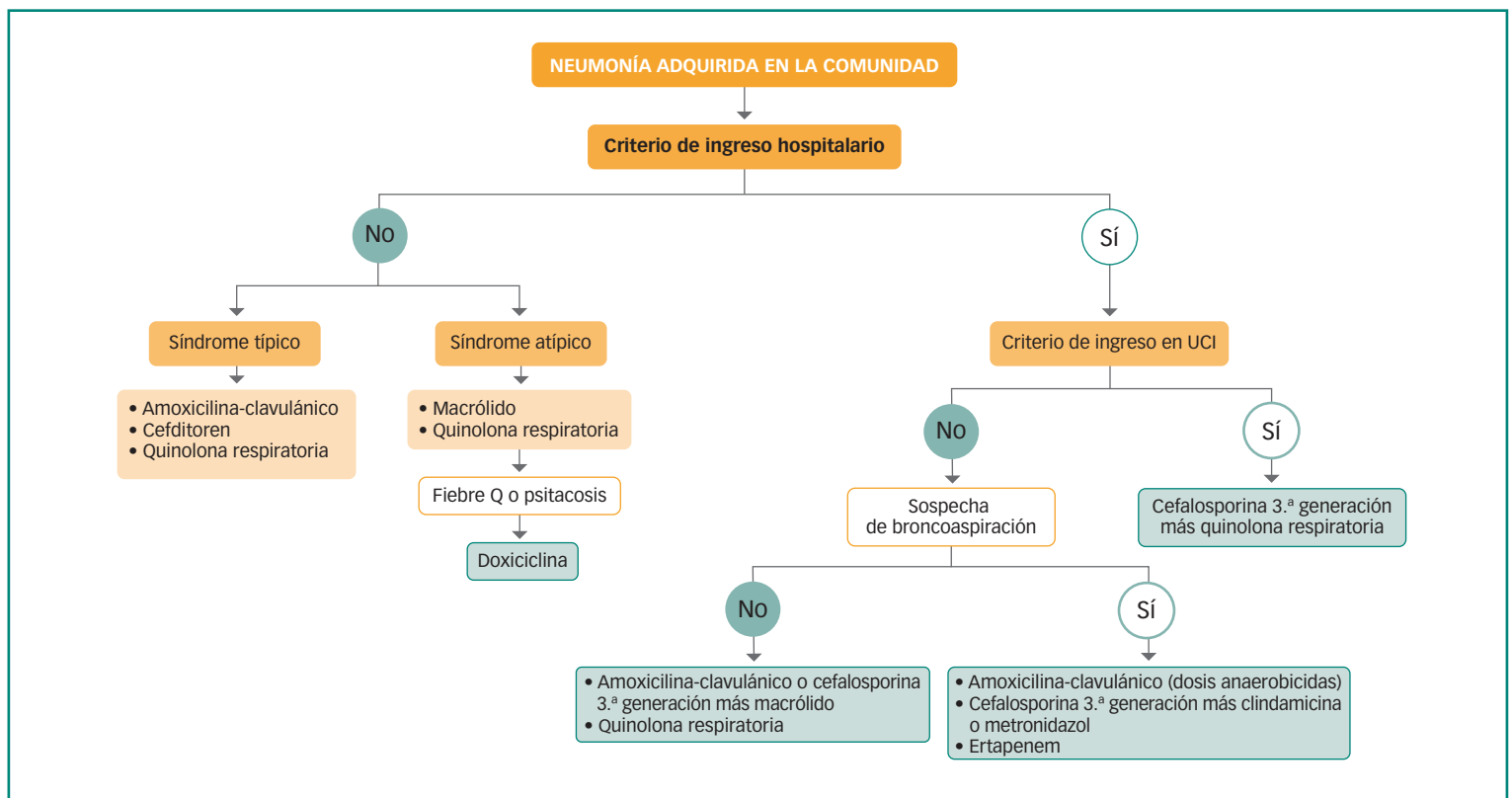


Figura 6.8. Tratamiento empírico de la neumonía adquirida en la comunidad.

Un tratamiento alternativo es la monoterapia con una quinolona respiratoria (levofloxacino o moxifloxacino). Las quinolonas respiratorias también constituyen el tratamiento de elección de *Legionella pneumophila*, asociadas a rifampicina en los casos más graves. En caso de sospecha de neumonía por broncoaspiración (neumonía necrotizante o absceso pulmonar) se recomienda emplear amoxicilina-ácido clavulánico a dosis elevadas o anaerobidas (2 g/200 mg cada 8 horas) o, como alternativas, clindamicina o metronidazol asociados a una cefalosporina de 3.ª generación ► MIR 21-22, 179; MIR 20-21, 146, ertapenem o una quinolona de 4.ª generación ► MIR 21-22, 179.

La duración del tratamiento en este caso puede llegar a 30-90 días. Si el tratamiento antibiótico del absceso fracasa, se aconseja drenaje intracavitario con control radiológico y, solo ocasionalmente, resección quirúrgica.

- **Neumonía adquirida en la comunidad con presentación inicial muy grave y criterio de ingreso en UCI.** Se recomienda la asociación de una cefalosporina de 3.ª generación (ceftriaxona o cefotaxima) y una quinolona respiratoria (levofloxacino o moxifloxacino).

Recuerda

- Cuando se emplea un β -lactámico en el tratamiento de una neumonía adquirida en la comunidad que requiere ingreso hospitalario, la asociación con un macrólido puede mejorar el pronóstico (particularmente en pacientes con comorbilidades) gracias a su efecto antiinflamatorio.

Casos clínicos

Un estudiante de derecho de 20 años, previamente sano, presenta un cuadro de febrícula, artromialgias, tos seca persistente y astenia de 2 semanas de evolución. En el último mes, sus dos hermanos de 9 y 17 años han presentado consecutivamente un cuadro similar, que se ha autolimitado de forma progresiva. Tras practicársele una radiografía de tórax, el médico le ha diagnosticado neumonía atípica. ¿Cuál es el agente etiológico más probable en este caso?

- 1) *Coxiella burnetii*.
- 2) *Haemophilus influenzae*.
- 3) *Mycoplasma pneumoniae*.
- 4) *Legionella pneumophila*.

RC: 3

Acerca de la neumonía por *Legionella pneumophila*, indique la respuesta correcta:

- 1) Afecta exclusivamente a pacientes inmunocomprometidos.
- 2) Se adquiere por inhalación de las gotitas de Pflügge a partir de pacientes que tosen o estornudan.
- 3) Tiene una mortalidad global que supera el 70%.
- 4) Puede originar brotes epidémicos, pero también es causante de casos esporádicos de neumonía.

RC: 4

Neumonía nosocomial

Como principio general, siempre se debe cubrir *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina mediante la asociación de un β -lactámico (piperacilina/tazobactam, imipenem o meropenem) y una quinolona (ciprofloxacino) o un aminoglucósido (preferentemente amikacina por su mayor actividad antipseudomónica).

A este tratamiento básico será necesario asociar cobertura frente a otros microorganismos en determinadas circunstancias, como, por ejemplo:

- ***Staphylococcus aureus* resistente a meticilina** (pacientes en hemodiálisis, diabéticos o con colonización previa): linezolid como primera elección (gracias a su mejor penetración en el parénquima pulmonar y a la ausencia de nefrotoxicidad), ceftarolina o ceftobiprole (especialmente útil en caso de bacteriemia acompañante), o vancomicina ► MIR 23-24, 97-UG.
- ***Legionella pneumophila*** (brote nosocomial, presencia de hiponatremia o diarrea): quinolona respiratoria (levofloxacino o moxifloxacino) y, en los casos más graves, asociar rifampicina.
- ***Acinetobacter baumannii*** (ingreso prolongado en UCI con múltiples ciclos antibióticos previos): cefiderocol, colistina o tigeciclina en función de la sensibilidad del aislamiento.

Paciente de 64 años, fumador, que acude a Urgencias por un cuadro de 48 h de evolución de fiebre y tos con expectoración mucopurulenta. La radiografía de tórax muestra una condensación alveolar en lóbulo inferior derecho y un pequeño infiltrado en el lóbulo inferior izquierdo. La gasometría arterial muestra un pH de 7,39, una pO_2 de 54 mmHg y una pCO_2 de 29 mmHg. ¿Cuál de las siguientes opciones terapéuticas le parece más adecuada?

- 1) Claritromicina 500 mg i.v./12 h.
- 2) Ciprofloxacino 200 mg i.v./12 h.
- 3) Amoxicilina-ácido clavulánico 1 g i.v./8 h.
- 4) Ceftriaxona 2 g i.v./24 h más claritromicina 500 mg i.v./12 h.

RC: 4



Tuberculosis

Orientación MIR

Es uno de los temas más preguntados, por lo que es preciso dominar su patogenia, manifestaciones clínicas y radiológicas, diagnóstico y tratamiento. Aunque su historia natural no suele ser objeto de pregunta directa, es necesario dominar las diferencias en el abordaje entre la infección latente y la enfermedad activa y las indicaciones de tratamiento de la infección latente, así como la toxicidad característica de cada uno de los fármacos antituberculosos de primera línea.

Preguntas MIR

- | | | |
|-------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| ➤ MIR 23-24, 181 | ➤ MIR 18-19, 108 | ➤ MIR 15-16, 5; MIR 15-16, 106 |
| ➤ MIR 21-22, 175 | ➤ MIR 17-18, 35; MIR 17-18, 63; | ➤ MIR 14-15, 126 |
| ➤ MIR 20-21, 143; MIR 20-21, 185 | ➤ MIR 17-18, 120 | ➤ MIR 13-14, 61; MIR 13-14, 118 |
| ➤ MIR 19-20, 115-NM; MIR 19-20, 116 | ➤ MIR 16-17, 108 | ➤ MIR 12-13, 113 |

Conceptos clave

- La primera línea de defensa frente al *Mycobacterium tuberculosis* son los macrófagos alveolares, que forman parte de la inmunidad innata y que habitualmente son capaces de eliminar al bacilo en sujetos expuestos. Este proceso no genera memoria inmunológica. Si la línea de defensa fracasa, tiene lugar la primoinfección, tras la que la mayoría de los sujetos desarrollan una situación de latencia gracias a la intervención de la inmunidad celular adaptativa.
- El diagnóstico de la infección tuberculosa latente se establece mediante la prueba de la tuberculina, si bien en los últimos años se han desarrollado pruebas que cuantifican *in vitro* la cantidad de interferón- γ que producen los linfocitos estimulados con antígenos específicos (test IGRA).
- La tuberculosis latente puede pasar a enfermedad activa, para cuyo diagnóstico inicial se debe demostrar la existencia de bacilos ácido-alcohol resistentes en una muestra clínica. La confirmación definitiva se realiza mediante cultivo o técnicas moleculares (PCR).
- La tuberculosis pulmonar representa la forma más habitual de reactivación tuberculosa y suele cursar con infiltrados y cavitaciones en los lóbulos superiores. La pleuritis suele ser expresión de una primoinfección.
- Los sujetos en edades extremas de la vida o con alteración de la inmunidad celular pueden presentar formas hematógenas diseminadas (miliares), que generalmente cursan como fiebre de origen desconocido y son poco contagiosas. En muchos de estos casos, la prueba de la tuberculina es falsamente negativa.
- La demostración repetida de piuria ácida estéril es muy sugerente de tuberculosis genitourinaria.
- El tratamiento general de la enfermedad tuberculosa activa se fundamenta en la combinación de varios fármacos. La pauta estándar incluye una primera fase intensiva (isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol), seguida de una fase de continuación (isoniacida y rifampicina). En algunas formas extrapulmonares es preciso emplear regímenes más prolongados.
- La mayor parte de los fármacos de primera línea son hepatotóxicos, especialmente la isoniácida.
- Antes de iniciar el tratamiento de una infección tuberculosa latente se debe excluir sistemáticamente la presencia de una enfermedad activa subclínica o paucisintomática.
- Los sujetos que presenten infección latente y factores adicionales de riesgo deben recibir tratamiento con isoniácida durante 9-12 meses. Por regla general, en menores de 35 años con una prueba de tuberculina positiva y sin contraindicaciones formales (hepatopatía subyacente) se recomienda igualmente su administración durante 6 meses.
- En convivientes con un paciente bacilífero se debe realizar una prueba de la tuberculina o un test IGRA. Si son positivos, y se ha descartado la enfermedad activa, se administrará isoniácida durante 9 meses. Si la prueba es negativa y el contacto tiene menos de 20 años, hay que iniciar tratamiento con isoniácida y repetir la prueba a los 2 meses; si existió primoinfección se completará el tratamiento hasta un total de 9 meses. Si el conviviente tiene más de 20 años y el primer despistaje de infección latente hubiera sido negativo, habría que esperar 2 meses para valorar si ha existido conversión, y solo en este caso se administraría tratamiento.

7.1. Etiología

Las especies integradas en el complejo *Mycobacterium tuberculosis* incluyen diversos bacilos grampositivos ácido-alcohol resistentes, aerobios estrictos, no esporulados, inmóviles y no productores de toxinas. En su estructura presenta gran cantidad de lípidos, ácidos micólicos (que constituyen la base del fenómeno de ácido-alcohol resistencia) y un factor de virulencia denominado *cord factor*.

Las especies más importantes en la clínica humana son *Mycobacterium tuberculosis* (implicado en la inmensa mayoría de los casos de enfermedad tuberculosa) y *M. bovis* (responsable de algunos casos de tuberculosis intestinal contraída tras la ingesta de productos lácteos no pasteurizados). El bacilo de Calmette-Guérin (BCG) es un derivado atenuado de *M. bovis*, empleado como vacuna. *Mycobacterium africanum* y *M. microti* producen patología de forma más excepcional ▶ MIR 17-18, 63; MIR 13-14, 61.

Recuerda

- El complejo *Mycobacterium tuberculosis* está constituido por las especies *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. caprae*, *M. canettii*, *M. pinnipedii* y *M. microti*.

7.2. Patogenia e historia natural

En la historia natural de la tuberculosis se distinguen tres posibles situaciones condicionadas por las diversas formas de relación entre el agente patógeno y el huésped:

- La **exposición** al *M. tuberculosis* se produce tras su diseminación mediante partículas de aerosol liberadas a través de las vías respiratorias por un paciente bacilífero. Una vez inhaladas por parte de un individuo susceptible, estas partículas son capaces de escapar de los mecanismos de aclaramiento mucociliar gracias a su pequeño tamaño, alcanzando así el espacio alveolar, donde la micobacteria inicia una replicación lenta (de 14 a 21 días). Para que esto suceda, el contacto con el sujeto bacilífero debe haber sido íntimo y prolongado.

En el mejor de los posibles escenarios, los macrófagos alveolares (que forman parte de la inmunidad innata) fagocitan al bacilo y lo eliminan en el interior de sus fagolisosomas sin que llegue a intervenir la inmunidad adaptativa mediada por los linfocitos T. De ese modo se evita el desarrollo de la infección.

Se estima que este desenlace favorable ocurre en aproximadamente el 70% de los sujetos expuestos al bacilo tuberculoso. Al no participar la inmunidad adaptativa, este escenario de exposición no induce memoria inmunológica alguna.

- La **infección** por *M. tuberculosis* tiene lugar cuando los macrófagos alveolares no son capaces de contenerlo y eliminarlo en su primer contacto con el patógeno. De este modo tiene lugar su replicación en el interior de los propios macrófagos y su posterior diseminación regional a través de los vasos linfáticos hasta alcanzar los ganglios del hilio pulmonar.

La expresión radiológica de este proceso es el denominado complejo primario de Ghon (o de Ranke), conjunto formado por un área de neumonitis acompañada de linfangitis y de una adenopatía hiliar que puede llegar a calcificarse al cabo de los años. Una vez alcanzado el drenaje

linfático, el bacilo pasa a la sangre, diseminándose por vía hematológica al resto de órganos. Esta diseminación hematológica suele ser silente desde un punto de vista clínico y origina la activación de una segunda línea de defensa constituida por la inmunidad adaptativa o específica, mediada fundamentalmente por linfocitos T-CD4. Una vez activados, estos linfocitos adquieren una polarización Th1, migran hasta los tejidos donde se ha asentado el bacilo y liberan diversas citocinas (entre las que destaca el interferón- γ y la IL-12) que favorecen, a su vez, la migración de los macrófagos al sitio de infección y su transformación en células epiteloides y células gigantes multinucleadas. Finalmente, este proceso da lugar a la formación de granulomas que, en esencia, permiten mantener "contenido" (es decir, en fase de latencia) al bacilo en el contexto de una reacción de hipersensibilidad celular o de tipo IV.

Si bien la micobacteria puede sobrevivir en el interior del granuloma y de los macrófagos, su crecimiento y su actividad metabólica se ven inhibidos por las condiciones de baja concentración de oxígeno y pH ácido, permaneciendo así en estado latente durante años o, en la mayor parte de los casos (90%), toda la vida del sujeto.

Recuerda

- A diferencia de la inmunidad innata, la inmunidad adaptativa tiene la capacidad de inducir memoria inmunológica mediante la generación de un clon de linfocitos T-CD4 CD45RO específicos frente a la micobacteria.

- La **enfermedad** producida por *M. tuberculosis* (o tuberculosis activa) tiene lugar habitualmente una vez que los bacilos que permanecían latentes en el interior de los granulomas se reactivan, coincidiendo normalmente con una alteración de los mecanismos de respuesta inmunológica. Esta reactivación puede tener lugar en órganos distintos al pulmón (formas extrapulmonares de tuberculosis) y, si la situación de inmunosupresión es grave, producir una infección generalizada en forma de tuberculosis miliar.

La aparición de manifestaciones clínicas se ve precedida de una fase de enfermedad subclínica, en la cual ya existe replicación activa del bacilo. La infección por VIH constituye actualmente el principal factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad tuberculosa y, a su vez, la tuberculosis supone la enfermedad definitiva de sida (evento C de la clasificación del centro de control de enfermedades de EE. UU. [CDC]) más frecuente en nuestro medio. Aunque la reactivación pueda tener lugar al cabo de décadas (como en sujetos de edad avanzada que se infectaron en la juventud), conviene recordar que la mayoría de los casos de enfermedad tuberculosa ocurren a lo largo de los 2 primeros años siguientes a la primoinfección. Por este motivo, los conversores tuberculinicos recientes tienen un riesgo especialmente elevado de progresar a una enfermedad activa.

Se estima que, en términos globales, solo el 10% de los pacientes con infección latente por *M. tuberculosis* desarrollarán una enfermedad activa en algún momento a lo largo de su vida.

Recuerda

- Los conversores tuberculinicos recientes están expuestos a un riesgo especialmente elevado de progresión a enfermedad activa.

Recorda

- El factor de necrosis tumoral α (TNF- α) está involucrado en la integridad de los granulomas ya formados. Por ese motivo los pacientes que reciben agentes biológicos dirigidos contra esta citocina (como infliximab, adalimumab o etanercept) presentan un elevado riesgo de reactivación de la infección latente y progresión hacia enfermedad tuberculosa activa.

7.3. Diagnóstico

■ Diagnóstico de la infección tuberculosa latente

Debido a que los bacilos se encuentran en situación de latencia (y, por tanto, no se replican de forma activa), las pruebas microbiológicas o histológicas directas carecen de utilidad. Por ello, el diagnóstico de la infección tuberculosa latente se realiza de forma indirecta, poniendo de manifiesto la existencia de una reacción de hipersensibilidad celular o retardada (de tipo IV) específicamente dirigida frente al *M. tuberculosis*. De este modo, se asume que si un sujeto presenta inmunidad celular específica frente a la micobacteria, aún puede conservar en su organismo una carga de bacilos lo suficientemente relevante como para llegar a reactivarse en el futuro. Se dispone de dos abordajes diagnósticos diferentes:

- Prueba de la tuberculina.** El principal sistema defensivo contra *M. tuberculosis* está constituido por la inmunidad celular adaptativa (mediada fundamentalmente por linfocitos T-CD4), cuya existencia puede ponerse de manifiesto mediante la prueba de la tuberculina. Dicha reacción se realiza mediante la técnica de la intradermoreacción de Mantoux, que consiste en la inyección intradérmica en la cara volar del antebrazo de un conjunto de proteínas denominado PPD (*Purified Protein Derivative*) (Figura 7.1).

El PPD contiene péptidos que son comunes al *M. tuberculosis*, al *M. bovis* (y su derivado) y a algunas micobacterias ambientales no patógenas. Esta falta de especificidad en el estímulo antigénico explica, a su vez, la posibilidad de falsos positivos en pacientes vacunados o infectados por micobacterias no tuberculosas debido a un fenómeno de reactividad cruzada. La prueba se considera positiva cuando el diámetro mayor en el eje transversal del antebrazo de la zona de induración (haciendo caso omiso del eritema), medida a las 48-72 horas, es mayor de 5 mm (Figura 7.2). Clásicamente se recomendaba elevar el punto de corte de positividad hasta los 15 mm en sujetos previamente vacunados. No obstante, las recomendaciones más recientes sugieren que no sea tenido en cuenta el antecedente de vacunación con la BCG a la hora de interpretar la prueba, siempre que el sujeto presente algún factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad activa.

En ausencia de factores de riesgo, la prueba simplemente no estaría indicada. Debe tenerse presente que una prueba de la tuberculina positiva solo traduce la existencia de una hipersensibilidad celular dirigida frente a *M. tuberculosis*. Sin embargo, y debido a la falta de especificidad de los antígenos contenidos en el PPD, son varias las circunstancias que pueden conducir a la obtención de un resultado falsamente positivo (Tabla 7.1).



Figura 7.1. Realización de la prueba de la tuberculina mediante la intradermoreacción de Mantoux.



Figura 7.2. Lectura de la prueba de la tuberculina: se debe medir el diámetro máximo de la induración en el eje transversal del antebrazo.

FALSOS NEGATIVOS	FALSOS POSITIVOS
Edades extremas Inmunodeficiencia (infección por VIH, tratamiento inmunosupresor, malnutrición proteica, enfermedad neoplásica) Fase prealérgica de la primoinfección Tuberculosis miliar o con afectación de serosas (pleuritis) Anergia cutánea (sarcoidosis, insuficiencia renal crónica) Proceso febril intercurrente Vacunación con virus vivos Error en la realización o interpretación de la prueba	Vacunación previa con BCG Infección previa por micobacterias ambientales no patógenas Error en la realización o interpretación de la prueba

Tabla 7.1. Causas de falsos positivos y falsos negativos en la prueba de la tuberculina.

Por otra parte existen situaciones asociadas a falsos negativos, como son la inmunodeficiencia grave, edades extremas de la vida, anergia cutánea (por una alteración funcional de las células presentadoras de antígenos de la dermis), malnutrición proteica, procesos febriles intercurrentes o en el seno de la fase prealérgica (que vendría a ser el equivalente al "período ventana" en las primeras semanas tras la primoinfección). Los pacientes con algunas formas de enfermedad tuberculosa activa también pueden presentar de forma característica un resultado falsamente negativo (tuberculosis miliar o con afectación de serosas).

En los pacientes de edad avanzada la capacidad de reacción de la inmunidad adaptativa al estímulo antigénico está disminuida como consecuencia de un proceso denominado inmunosenescencia, ocasionando con frecuencia un falso negativo. Si se sospecha esta situación, es preciso repetir la prueba transcurridos 7-10 días.

El primer estímulo administrado actúa como recuerdo inmunológico, permitiendo así la positización de la segunda prueba (es decir, poniendo de manifiesto la presencia de un resultado verdaderamente positivo). Este fenómeno es conocido como "efecto booster" (o empuje) ▶ MIR 20-21, 185; MIR 19-20, 116.

Recuerda

- Mediante el "efecto booster", que consiste en la repetición de la prueba de la tuberculina al cabo de 7-10 días, es posible poner de manifiesto la existencia de un primer resultado falsamente negativo en pacientes de edad avanzada con hiporreactividad en su respuesta inmune celular frente a la micobacteria.

- Ensayos de liberación de interferón-γ (IGRA, interferon-γ release assays).** Para subsanar algunas de las limitaciones de la prueba de la tuberculina, en los últimos años se han desarrollado diversas técnicas basadas en la detección y la cuantificación *in vitro* del interferón-γ sintetizado por los linfocitos T de memoria (habitualmente CD4 CD45RO) activados tras ser expuestos a antígenos de *M. tuberculosis*. Los métodos empleados se basan en las técnicas de ELISA y de ELISpot para la cuantificación de la concentración del interferón-γ. Se consideran más específicos que la prueba de la tuberculina, pues los antígenos empleados en este estímulo son esencialmente exclusivos de *M. tuberculosis* y, por tanto, no inducen una reactividad cruzada con otras micobacterias o con el BCG ▶ MIR 16-17, 108. Por otra parte los resultados del IGRA son más reproducibles, ya que se lleva a cabo la cuantificación *ex vivo* de forma precisa del interferón-γ como aproximación a la magnitud de la respuesta de hipersensibilidad desarrollada por el huésped. Su principal limitación radica en su menor sensibilidad en sujetos con algún tipo de inmunodeficiencia celular (particularmente linfopenia intensa en pacientes con infección por VIH); tampoco se ha aclarado aún su utilidad en el diagnóstico de enfermedad activa o en la monitorización del tratamiento. Por todo ello, por el momento deben ser consideradas como técnicas complementarias de la prueba de la tuberculina.

Diagnóstico de la enfermedad tuberculosa activa

El diagnóstico definitivo de la enfermedad tuberculosa exige la demostración del *M. tuberculosis* en alguna muestra clínica obtenida del paciente tras su cultivo en medios específicos (entre los que destacan los medios sólidos clásicos de Löwenstein-Jensen o Middlebrook).

Hay que recordar que la presencia de bacilos ácido-alcohol resistentes con las tinciones de Ziehl-Neelsen o auramina-rodamina es muy sugestiva de tuberculosis, particularmente en un contexto clínico y radiológico congruente, pero no debe ser considerada diagnóstica. Por ejemplo, la baciloscopia en orina puede resultar falsamente positiva por la presencia de *M. smegmatis* (una especie de micobacteria no patógena), en tanto que son varios los microorganismos que pueden presentar una tinción débilmente ácido-alcohol resistente (Tabla 7.2).

MICROORGANISMOS ÁCIDO-ALCOHOL RESISTENTES

Complejo <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Micobacterias no tuberculosas
<i>Nocardia</i> spp. (bacilo grampositivo aerobio filamentosamente ramificado débilmente ácido-alcohol resistente)
<i>Rhodococcus equi</i> (coco-bacilo grampositivo débilmente ácido-alcohol resistente)
Protozoos intestinales (preferentemente visualizados mediante la tinción de Kinyoun):
• <i>Cystoisospora belli</i>
• <i>Cyclospora cayentanensis</i>
• <i>Cryptosporidium</i> spp.

Tabla 7.2. Microorganismos con tinción ácido-alcohol resistente.

Otros métodos de detección de *M. tuberculosis* en casos de enfermedad activa incluyen el cultivo en medios líquidos tipo MGIT (ofrecen la ventaja de requerir un período de incubación de solo 2 semanas en comparación con las 4-6 semanas necesarias para los medios sólidos) y las técnicas de biología molecular basadas en la amplificación de ácidos nucleicos mediante PCR (que resultan especialmente útiles en formas de tuberculosis con una carga bacilar muy baja, como la meningitis).

En el momento actual existen técnicas comerciales de PCR (Xpert MTB-RIF®) que, además de detectar con una elevada sensibilidad el material genético de *M. tuberculosis* (gen *rpoB*), permiten detectar la presencia de resistencia a la rifampicina.

7.4. Manifestaciones clínicas

Atendiendo a su localización pueden distinguirse distintas formas de enfermedad tuberculosa activa.

Tuberculosis pleuropulmonar

Se manifiesta en dos contextos diferentes.

- Tuberculosis pulmonar.** La primoinfección tuberculosa cursa, en la mayor parte de las ocasiones, de forma asintomática o, como mucho, paucisintomática (en forma de una neumonitis inespecífica autolimitada que afecta fundamentalmente a lóbulos medios o inferiores y que se acompaña de adenopatías hiliares). Es la forma de predominio en la infancia. La reactivación afecta fundamentalmente a los segmentos apicales de los lóbulos superiores y a los segmentos superiores de los lóbulos inferiores (debido a que las micobacterias se multiplican mejor en presencia de concentraciones parciales de oxígeno altas). La clínica es insidiosa, con febrícula, malestar general, pérdida de peso, diaforesis nocturna, tos persistente y expectoración en ocasiones hemoptoica. Radiológicamente es habitual observar una lesión cavitada. El diagnóstico se lleva a cabo mediante baciloscopias y cultivo en medios específicos de muestras respiratorias (esputo, lavado broncoalveolar, jugo gástrico u otras), cuya rentabilidad varía según el tipo de lesión pulmonar. Las técnicas de PCR en esputo pueden ser de utilidad en pacientes con baciloscopia negativa. La enfermedad es muy contagiosa y requiere aislamiento inicial del paciente. Se considera que deja de ser contagioso una vez se negativice la baciloscopia en esputo (fenómeno que tiene lugar habitualmente al cabo de 2 semanas de tratamiento). El hecho de que la baciloscopia sea negativa no significa que el paciente no siga eli-



minando bacilos por la vía aérea, sino que la carga bacilar se ha reducido en una cuantía suficiente como para que la posibilidad de transmisión disminuya de forma sustancial (Tabla 7.3, Figura 7.3 y Figura 7.4).

Recuerda

- En un paciente con tuberculosis pulmonar, la baciloscopia en esputo pasa a ser negativa al cabo de 2 semanas de tratamiento. La esterilización del cultivo, sin embargo, no tiene lugar habitualmente hasta haber completado 2 meses de tratamiento.

PRIMOINFECCIÓN	REACTIVACIÓN
Lóbulos medios o inferiores y adenopatías hiliares ("complejo primario de Ghon") Derrame pleural	Segmentos apicales y posteriores de lóbulos superiores (cavitación)
Asintomática o paucisintomática (neumonitis inespecífica) habitualmente autolimitada	Insidiosa (febrícula, malestar general, pérdida ponderal, tos persistente ocasionalmente hemoptoica)

Tabla 7.3. Formas de afectación clínica y radiológica en la tuberculosis pulmonar.

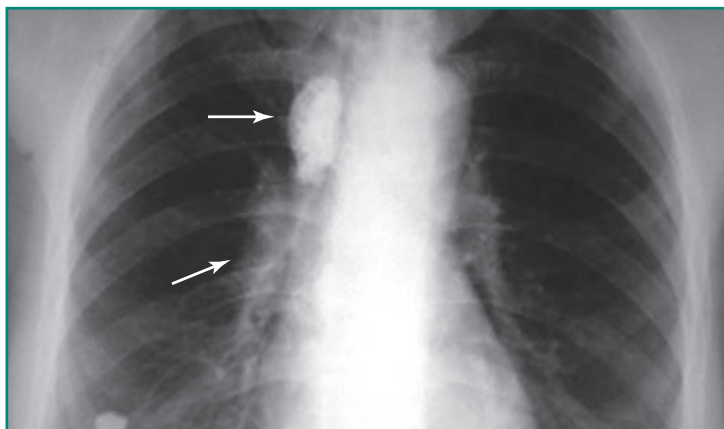


Figura 7.3. Complejo primario de Ghon, con afectación linfática y del hilio pulmonar (flechas).



Figura 7.4. Tuberculosis activa cavitada.

- Pleuritis tuberculosa.** Ocasiona un cuadro de derrame pleural. En niños y adultos jóvenes puede ser la manifestación de una primoinfección tuberculosa. Suele ser unilateral, de comienzo brusco y habitualmente cursa con un exudado de predominio linfocitario que, característicamente, presenta escasas células mesoteliales, elevación de las cifras de interferón- γ y de la isoenzima 2 de la adenosindeaminasa (ADA-2), y concentraciones bajas de amilasa ▶ MIR 15-16, 106.

La carga bacilar en el espacio pleural es escasa, por lo que tanto la baciloscopia directa como el cultivo del líquido pleural presentan baja sensibilidad para el diagnóstico. Habitualmente es necesaria la realización de una biopsia de la pleura visceral, ya sea a ciegas o guiada mediante videotoracoscopia, para confirmar la presencia de bacilos mediante tinción directa de la muestra o cultivo.

La demostración de un nivel elevado de ADA (> 35 UI/L) en un derrame pleural de predominio linfocitario en un paciente menor de 35 años procedente de un área de alta incidencia de tuberculosis, puede ser considerada lo suficientemente específica como para hacer innecesaria la biopsia pleural ▶ MIR 19-20, 115-NM.

La prueba de la tuberculina puede ser negativa hasta en la tercera parte de los casos. Si no se asocia a afectación del parénquima pulmonar, la enfermedad pleural aislada es poco contagiosa, ya que no se produce liberación de bacilos al exterior.

Recuerda

- Las formas de tuberculosis con afectación de serosas (pleuritis y pericarditis) con frecuencia cursan con un resultado falsamente negativo en la prueba de la tuberculina.

Tuberculosis miliar

Se produce como consecuencia de la diseminación hematógena de la micobacteria y su posterior reactivación sistémica en pacientes inmunodeprimidos. Es igualmente frecuente en niños y personas de avanzada edad. Presenta un comienzo clínico agudo o insidioso, predominando los síntomas constitucionales y la fiebre (la enfermedad puede cursar como fiebre de origen desconocido) (Figura 7.5).



Figura 7.5. Tuberculosis miliar.

La presencia de tubérculos coroides en el fondo de ojo es muy característica, si bien constituye un hallazgo poco frecuente. La radiografía de tórax suele presentar un patrón micronodular típico “en grano de mijo”, aunque debe tenerse en cuenta que puede ser normal, por lo que la prueba de imagen más sensible es la TC torácica. Análiticamente es frecuente la colestasis disociada.

El diagnóstico se suele realizar mediante cultivos de esputo, jugo gástrico, orina (la baciloscopia en orina tiene buena rentabilidad diagnóstica) y médula ósea (positiva en el 50% de los casos); en caso de que en estas muestras no se demuestre la presencia de bacilos ácido-alcohol resistentes, el procedimiento de elección es la biopsia hepática. La prueba de la tuberculina suele ser falsamente negativa. Es una forma de enfermedad poco contagiosa, ya que el bacilo no es liberado de forma directa a la vía aérea.

Tuberculosis extrapulmonar

Se puede manifestar en tres contextos diferentes: en el seno de una tuberculosis miliar, simultáneamente a una reactivación pulmonar, o en ausencia de enfermedad pulmonar activa (Figura 7.6).

- **Meningitis tuberculosa.** Suele presentarse en forma de meningitis subaguda o crónica que afecta fundamentalmente a la base encefálica, por lo que, con frecuencia, se acompaña de parálisis de ciertos pares craneales oculomotores (III y IV), confusión, letargia y signos de irritación meníngea. La meningitis tuberculosa ocasiona secuelas neurológicas hasta en el 25% de los casos incluso con tratamiento correcto. Algunos pacientes desarrollan tuberculomas (granulomas de gran tamaño) meníngeos o cerebrales que pueden acompañarse de convulsiones y que se manifiestan años después de la infección meníngea.

El LCR suele presentar pleocitosis de predominio linfocitario (si bien en fases muy precoces es de predominio polimorfonuclear), aumento de proteinorraquia y glucorraquia muy disminuida (muchas veces por debajo del 25% de la cifra de glucemia simultánea). La rentabilidad de la baciloscopia directa en el líquido es muy baja, así como la del cultivo, por lo que las técnicas de biología molecular son especialmente útiles. En el tratamiento, además de medicación antituberculosa, se aconseja la administración de esteroides para disminuir el riesgo de secuelas.

Recuerda

- La meningitis por *Listeria* también puede cursar con afectación de pares craneales en el contexto de una romboencefalitis, pero en este caso suelen ser de localización baja.

- **Tuberculosis genitourinaria (Figura 7.7).** Por diseminación hematógena se produce infección del parénquima renal, que se extiende por la vía urinaria hacia el uréter, la vejiga y los órganos genitales. Constituye la localización extrapulmonar más frecuente (si se excluye la afectación ganglionar). Cursa típicamente con un cuadro de síndrome miccional de evolución crónica, hematuria y piuria estéril con orina ácida (los cultivos resultan estériles precisamente porque no se han usado medios apropiados para micobacterias). En sus fases más avanzadas da lugar a un proceso de atrofia cortical renal con fibrosis y anulación funcional (riñón “mastic”). La tuberculosis genital masculina suele afectar al epidídimo y la femenina a las trompas, ocasionando, además, esterilidad.

Recuerda

- La presencia de piuria ácida estéril en un paciente con síntomas urinarios de evolución crónica es muy sugerente de tuberculosis genitourinaria.



Figura 7.7. Urografía intravenosa que muestra dilatación pielocalicial y ureterohidronefrosis en un paciente con tuberculosis del tracto urinario.

- **Osteomielitis tuberculosa.** Fundamentalmente afecta a la columna dorsal en forma de espondilodiscitis crónica (mal de Pott) (Figura 7.8). Al ser escasamente dolorosa, evoluciona de forma muy insidiosa y produce a largo plazo importante destrucción de los cuerpos vertebrales, por lo que no es infrecuente que su primera manifestación sea en forma de trastorno ventilatorio restrictivo de la caja torácica por la cifosis resultante. Pueden aparecer abscesos fríos paravertebrales, que se extienden por las fascias y drenan en localizaciones lejanas a la columna. No suele ser preciso su drenaje quirúrgico, ya que responde a la medicación. La tuberculosis articular afecta fundamentalmente a grandes articulaciones de carga, como caderas y rodilla.

Recuerda

- En oposición a las formas tuberculosas, la espondilodiscitis crónica por *Brucella* afecta fundamentalmente a la columna lumbar y suele cursar con dolor y signos inflamatorios.

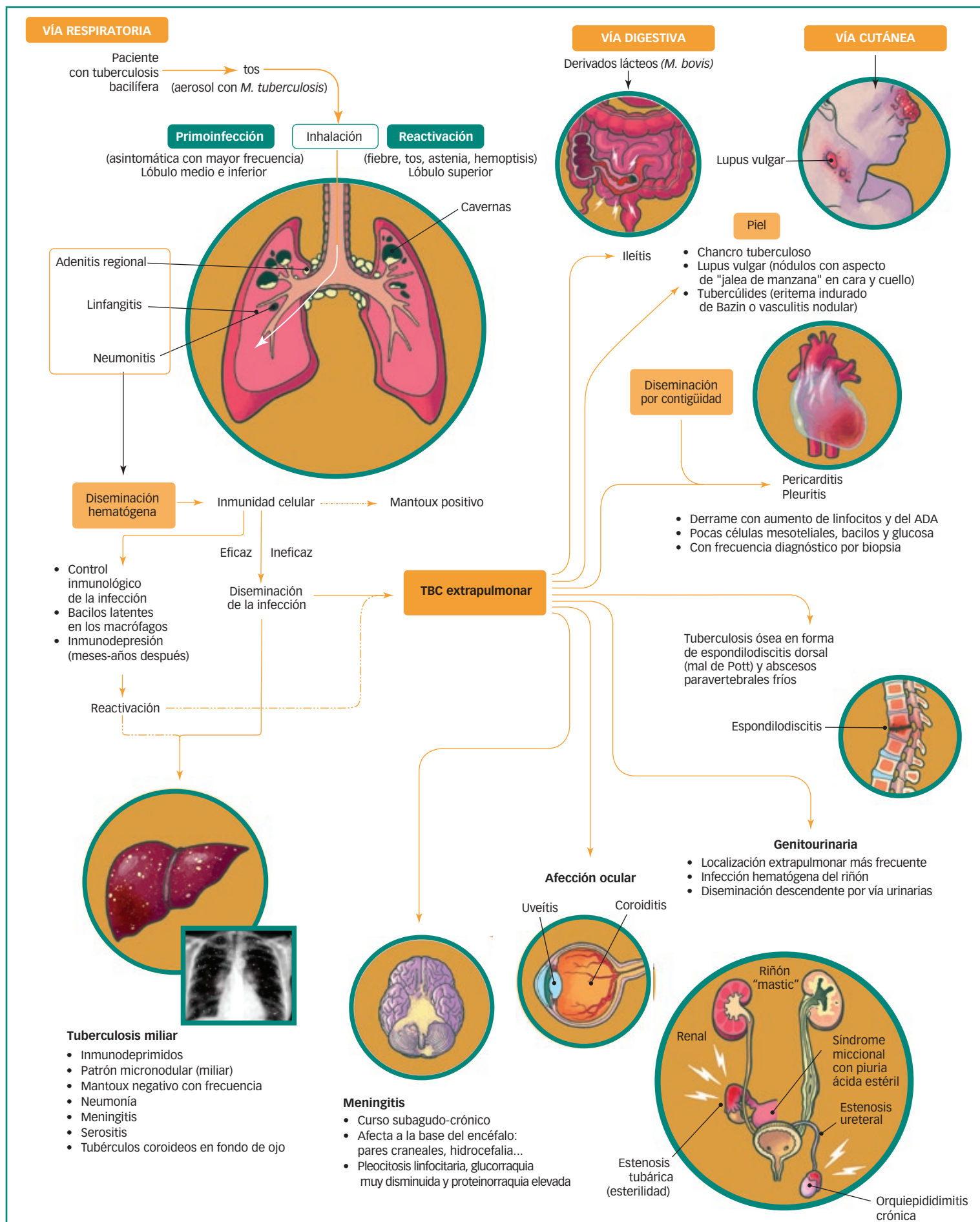


Figura 7.6. Patogenia y formas clínicas de la tuberculosis.



Figura 7.8. Mal de Pott con afectación de la columna dorsal.

- **Adenitis tuberculosa (Figura 7.9).** Constituye la forma más frecuente de tuberculosis extrapulmonar y es más habitual en niños y en adultos coinfectados por el VIH. Puede aparecer como enfermedad localizada fundamentalmente en el cuello (escrófula) o en forma de adenopatías generalizadas. El ganglio tiene consistencia gomosa, no suele ser doloroso y puede fistulizar a piel, drenando de forma espontánea material caseoso. No es infrecuente el crecimiento de las adenopatías una vez iniciado el tratamiento (reacción paradójica). En raras ocasiones se debe recurrir a la resección quirúrgica ► MIR 17-18, 35.



Figura 7.9. Adenitis tuberculosa cervical con fistulización espontánea.

- **Serositis, pericarditis y peritonitis.** Al igual que en la pleuritis, la presencia de micobacterias viables en el líquido orgánico correspondiente es poco frecuente, por lo que el diagnóstico microbiológico directo suele ser difícil. La determinación de la concentración de ADA es de gran utilidad.

La pericarditis puede evolucionar hacia una forma constrictiva a largo plazo, por lo que deben asociarse corticoides al tratamiento. La peritonitis tuberculosa suele adquirirse por vía hematógena y, en ocasiones, se asocia por contigüidad a tuberculosis intestinal.

- **Tuberculosis intestinal.** Produce un cuadro clínico muy semejante a la enfermedad inflamatoria intestinal, siendo el íleon distal y el ciego las localizaciones más frecuentes. Suele estar causada por *M. bovis*, que habitualmente se adquiere por vía digestiva tras la ingesta de derivados lácteos no pasteurizados y que presenta la peculiaridad de ser intrínsecamente resistente a la pirazinamida.
- **Tuberculosis cutánea.** En la actualidad, es infrecuente en nuestro medio. Puede revestir diversas presentaciones: escrofuloderma, tuberculosis periorificial, *tuberculosis verrucosa cutis*, *lupus vulgaris* o eritema indurado de Bazin (constituye una tuberculide o reacción de hipersensibilidad a la micobacteria) ► MIR 15-16, 5.

7.5. Tratamiento

■ Tratamiento de la enfermedad tuberculosa activa

Los distintos regímenes disponibles para el tratamiento de la enfermedad tuberculosa activa implican la administración simultánea de varios fármacos a lo largo de un mínimo de 6 meses. El principio que rige esta combinación es el de garantizar la cobertura adecuada de las diversas poblaciones bacilares que se replican a distintas velocidades en función de su localización, con la finalidad de disminuir el riesgo de aparición de resistencias (Tabla 7.4). Actualmente, la causa más frecuente de fracaso del tratamiento en nuestro medio obedece al abandono del mismo.

LESIONES CAVITADAS	Multiplicación extracelular rápida en un medio con elevadas concentraciones de oxígeno
MACRÓFAGOS	Multiplicación intracelular lenta en un medio ácido con bajas concentraciones de oxígeno (microaerófilico)
ZONAS DE CASEUM	Multiplicación intermitente

Tabla 7.4. Distintas poblaciones bacilares en un paciente con enfermedad tuberculosa activa.

Regímenes de primera línea

En España, el tratamiento de la enfermedad tuberculosa debe incluir inicialmente la administración de cuatro fármacos (isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol) durante 2 meses (**fase intensiva**), prosiguiendo con isoniacida y rifampicina a lo largo de los 4 meses siguientes (**fase de continuación**), hasta completar un total de 6 meses ► MIR 17-18, 120.

Hasta hace unos años, el tratamiento inicial se realizaba con tres fármacos, de forma que el etambutol solo se añadía en caso de que se sospechara la presencia de una cepa resistente. Sin embargo, la prevalencia en nuestro medio de cepas con resistencia primaria a la isoniacida es actualmente superior al 4%, circunstancia que ha obligado a modificar las recomendaciones anteriores ► MIR 14-15, 126. Si se demuestra en el antibiograma la sensibilidad a todos los fármacos de primera línea, se puede retirar el etambutol y completar así los 2 primeros meses (fase intensiva) con tres fármacos.



En determinadas circunstancias se deben introducir modificaciones en el régimen estándar anteriormente descrito (Tabla 7.5). Así, en pacientes con silicosis o tuberculosis ósteo-articular el tratamiento se debe prolongar hasta 9 meses (fase intensiva con cuatro fármacos durante 2 meses, seguida de isoniácida y rifampicina durante 7 meses).

En ciertas formas de tuberculosis extrapulmonar (meningitis) y miliar la fase de continuación del tratamiento (isoniácida y rifampicina) debe mantenerse hasta completar al menos 12 meses. La asociación de corticoides está recomendada durante las fases iniciales del tratamiento de la meningitis y la pericarditis, a fin de disminuir el riesgo de complicaciones a largo plazo.

Recorda

- Tanto en la meningitis como en la pericarditis tuberculosas se deben asociar corticoides al tratamiento antituberculoso.

Como principio general, el tratamiento de las formas tanto pulmonares como extrapulmonares en el paciente con infección VIH, es superponible al de la población general (fase intensiva con cuatro fármacos durante 2 meses seguida de la fase de continuación con isoniácida y rifampicina durante 4 meses). La respuesta al tratamiento en este grupo de pacientes es similar a la de los no infectados por VIH. Únicamente en el caso concreto de pacientes con un recuento de linfocitos T-CD4 muy disminuido (menor de 100 células/ μ L) en los que se prevea una mala respuesta inmunológica al tratamiento antirretroviral, se recomienda (con bajo nivel de evidencia) prolongar el tratamiento hasta completar 9 meses.

Un problema específico del tratamiento de la tuberculosis en el paciente VIH es la posibilidad de empeoramiento clínico paradójico (con reaparición de la fiebre y aumento de las lesiones radiológicas) conforme mejora el recuento de linfocitos T-CD4, una vez iniciado el tratamiento antirretroviral. Es el denominado **síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica** (o IRIS, por sus siglas en inglés). Para disminuir la incidencia de esta complicación se recomienda demorar la introducción del tratamiento antirretroviral hasta completar la fase intensiva del tratamiento antituberculoso (excepto en pacientes gravemente inmunodeprimidos, en los que solo se debe esperar 2-3 semanas).

Regímenes de segunda línea

Si no se puede utilizar pirazinamida (ya sea por la presencia de resistencia al fármaco o por intolerancia del paciente), se debe introducir un cuarto fármaco alternativo durante la fase intensiva (habitualmente una quinolona como levofloxacino o moxifloxacino), y prolongar la fase de continuación con isoniácida y rifampicina hasta completar 9 meses. Si no se puede administrar isoniácida, se debe introducir igualmente un cuarto fármaco durante la fase intensiva y prolongar la fase de continuación (en este caso estará constituida por rifampicina, etambutol y una quinolona) hasta completar 9 meses.

El tratamiento de las cepas multirresistentes (de momento muy infrecuentes en nuestro medio) obliga a administrar al menos cuatro fármacos que sean activos según el antibiograma, de forma continuada, durante 12-18 meses (MIR 23-24, 181; MIR 13-14, 118 (Tabla 7.6). Recientemente se ha demostrado que un régimen de 6 meses basado en bedaquilina, pretomanid y linezolid proporciona una tasa de curación del 90% en casos de tuberculosis multirresistente.

Durante la gestación puede utilizarse el tratamiento estándar de 6 meses descrito al inicio, ya que el único fármaco antituberculoso que ha demostrado tener efectos teratogénicos sobre el feto es la estreptomina (categoría D en la clasificación de la FDA). No obstante, algunos autores recomiendan evitar igualmente la pirazinamida (categoría C de la FDA).

Recorda

- En el momento actual se recomienda que el tratamiento inicial de la enfermedad tuberculosa en nuestro medio se base siempre en la combinación de cuatro fármacos.

DENOMINACIÓN	DEFINICIÓN
Multirresistente	Resistencia simultánea a isoniácida y rifampicina
Polirresistente	Resistencia simultánea a isoniácida o rifampicina y, además, un segundo fármaco
Extensivamente resistente	Resistencia simultánea a isoniácida, rifampicina, quinolonas y al menos un inyectable de 2.ª línea

Tabla 7.6. Clasificación de las cepas de *Mycobacterium tuberculosis* según su patrón de resistencia.

	FASE INTENSIVA	FASE DE CONTINUACIÓN	DURACIÓN TOTAL
Régimen estándar	Isoniácida, rifampicina, pirazinamida y etambutol durante 2 meses	Isoniácida y rifampicina durante 4 meses	6 meses
Tuberculosis miliar, silicotuberculosis	Isoniácida, rifampicina, pirazinamida y etambutol durante 2 meses	Isoniácida y rifampicina durante 7 meses	9 meses
Infección por VIH	Isoniácida, rifampicina, pirazinamida y etambutol durante 2 meses	Isoniácida y rifampicina durante 4 meses (plantear 7 meses en pacientes con menos de 100 linfocitos T-CD4/ μ L)	6 meses habitualmente
Tuberculosis meníngea o miliar	Isoniácida, rifampicina, pirazinamida y etambutol durante 2 meses	Isoniácida y rifampicina durante 10 meses	12 meses
Resistencia o intolerancia a pirazinamida	Isoniácida, rifampicina, etambutol y un cuarto fármaco (quinolona o estreptomina) durante 2 meses	Isoniácida y rifampicina durante 7 meses	9 meses
Resistencia o intolerancia a isoniácida	Rifampicina, pirazinamida, etambutol y un cuarto fármaco (quinolona o estreptomina) durante 2 meses	Rifampicina, etambutol y una quinolona durante 7 meses	9 meses
Resistencia o intolerancia a rifampicina	Isoniácida, pirazinamida, etambutol y un cuarto fármaco (quinolona o estreptomina) durante 2 meses	Isoniácida, pirazinamida y etambutol durante 10 meses	12 meses
Resistencia o intolerancia a isoniácida y rifampicina	Individualizado con 4 fármacos activos según antibiograma (tanto de 1.ª como de 2.ª línea) de forma continuada		12-18 meses

Tabla 7.5. Pautas de tratamiento de la enfermedad tuberculosa activa.

Fármacos antituberculosos

En la **Tabla 7.7** se enumeran los principales fármacos del tratamiento de la tuberculosis.

PRIMERA LÍNEA	SEGUNDA LÍNEA
Bactericidas: • Isoniacida • Rifampicina • Pirazinamida Bacteriostáticos: • Etambutol	Administración oral: • PAS (ácido para-amino-salicílico) • Cicloserina • Etionamida/protonamida • Fluoroquinolonas (moxifloxacino, levofloxacino, ofloxacino) Inyectables: • Capreomicina • Amikacina • Kanamicina • Viomicina Otros (menos eficaces o con menor experiencia): • Linezolid • Clofazimina • Claritromicina • Amoxicilina-ácido clavulánico • Bedaquilina • Delamanid, pretomanid

Tabla 7.7. Fármacos empleados en el tratamiento de la tuberculosis.

● Fármacos de primera línea

- **Isoniacida.** Es el fármaco más importante. Es bactericida (por inhibición de la síntesis de los ácidos micólicos y nucleicos) sobre las poblaciones bacilares en multiplicación activa en el interior de las lesiones cavitadas, y bacteriostático sobre los bacilos en reposo. Presenta metabolismo hepático y no precisa reducción de dosis en casos de insuficiencia renal.

Los efectos adversos de la isoniácida son los siguientes:

- Hepatotoxicidad: hasta en el 10% de los pacientes que reciben regímenes de tratamiento que contienen isoniácida desarrollan algún grado de toxicidad hepática. Es más frecuente en varones, alcohólicos, e individuos de edad avanzada (es excepcional en menores de 30 años). También es más habitual cuando se asocia a la rifampicina u otros hepatotóxicos. Cualquier elevación de las transaminasas acompañada de síntomas de hepatotoxicidad (náuseas, vómitos o dolor en hipocondrio derecho) obliga a la interrupción inmediata del tratamiento.
- Cuando la hipertransaminasemia curse de forma asintomática y se haya detectado en el contexto de un control analítico rutinario, se deberá suspender el tratamiento únicamente si los niveles de enzimas de citólisis (GOT y GPT) quintuplican el límite superior de la normalidad, o si los niveles de enzimas de colestasis (GGT y fosfatasa alcalina) lo triplican.
- Neuropatía periférica: se produce por disminución de la vitamina B₆ (piridoxina) como consecuencia del incremento de su excreción urinaria. Es más frecuente en diabéticos, gestantes o malnutridos.
- Inducción de anticuerpos antinucleares (ANA).
- Contractura palmar de Dupuytren.
- Agranulocitosis.
- Ginecomastia.
- Anemia hemolítica (en pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa).

Recomenda

- Se debe suspender de forma inmediata todos los fármacos tuberculostáticos en caso de que la elevación de las transaminasas se acompañe de síntomas sugerentes de hepatotoxicidad.

- **Rifampicina.** Es un fármaco bactericida por inhibición de la síntesis de ARN. Actúa tanto sobre las poblaciones bacilares en multiplicación activa como sobre las localizadas en el interior de los macrófagos o en las zonas de *caseum*. Es un potente inductor enzimático hepático, por lo que produce interacciones medicamentosas con los fármacos que se metabolizan por el citocromo P-450 (especialmente relevante con algunos fármacos antirretrovirales o con los anticonceptivos orales).

Los efectos adversos de la rifampicina son los siguientes:

- Hepatotoxicidad: es el más relevante, puesto que potencia la toxicidad asociada a la isoniácida.
- Fenómenos de hipersensibilidad (artralgias, exantema...) y síndrome pseudogripal.
- Nefrotoxicidad: frecuentemente de naturaleza inmunomediada (nefritis intersticial inmunológica y glomerulonefritis).
- Tinción anaranjada de las secreciones corporales.

- **Pirazinamida.** Bactericida por mecanismo poco conocido, actúa sobre la población bacilar intracelular que permanece dentro de los macrófagos y que presenta bajo ritmo de replicación.

Los **efectos adversos** de la pirazinamida son los siguientes:

- Hiperuricemia: es muy frecuente (10%), si bien rara vez resulta sintomática. No debe emplearse en pacientes con antecedentes de artritis gotosa. El desarrollo de hiperuricemia asintomática no obliga a la suspensión del fármaco ► **MIR 20-21, 143**.
- Hepatotoxicidad: es poco frecuente y no potencia la inducida por la isoniácida o la rifampicina.
- Fiebre medicamentosa.

- **Etambutol.** Es tuberculostático por inhibición de la síntesis de la pared celular y el ARN de la bacteria. Actúa sobre las poblaciones bacilares en proceso de multiplicación activa. Debe disminuirse su dosis en situación de insuficiencia renal.

Los efectos adversos del etambutol son los siguientes:

- Neuritis óptica retrobulbar: su primera manifestación es una alteración en la percepción de los colores (discromatopsia). Por este motivo, no se recomienda su administración en niños menores de 5 años en los que podría resultar más difícil detectar precozmente este fenómeno.
- Neuropatía periférica.

● Fármacos de segunda línea

Comprenden los fármacos bacteriostáticos de administración oral (PAS, cicloserina, etionamida y protonamida), inyectables (kanamicina, amikacina, viomicina y capreomicina), quinolonas (ofloxacino, levofloxacino y moxifloxacino) y otros agentes con menor evidencia de su eficacia (linezolid, claritromicina, clofazimina o amoxicilina-ácido clavulánico).

Recientemente se han desarrollado tres nuevos fármacos (bedaquilina, delamanid y pretomanid) reservados, por el momento, para el tratamiento de las cepas resistentes ► **MIR 18-19, 108**.



■ Tratamiento de la infección tuberculosa latente

El tratamiento de la infección latente se administra a individuos infectados por *M. tuberculosis* que, por definición, permanecen asintomáticos y sin evidencia de replicación bacilar activa, con la finalidad última de evitar el desarrollo de enfermedad. En ocasiones se emplea como sinónimo el término “quimioprofilaxis”, si bien este término no refleja de forma precisa la naturaleza de esta intervención.

Pautas

La pauta más habitual consiste en la administración de isoniácida durante 6 meses. Recientemente se ha demostrado que la pauta de rifampicina durante 4 meses presenta la misma eficacia, si bien el riesgo de interacciones medicamentosas puede limitar su aplicación.

En pacientes con infección por VIH se recomienda completar 12 meses, así como en sujetos inmunodeprimidos o en presencia de lesiones fibróticas residuales no progresivas en la radiografía de tórax (que pueden sugerir secuelas de una tuberculosis previa parcialmente curada) ► **MIR 21-22, 175; MIR 12-13, 113**.

En niños, conversores tuberculínicos recientes (a lo largo de los últimos dos años) y convivientes se aconsejan pautas de 9 meses. Existen otras pautas de menor duración, si bien la experiencia de uso más limitada y el mayor riesgo de hepatotoxicidad las relegan a una segunda línea (**Tabla 7.8**).

PAUTAS DE 1.ª LÍNEA	Isoniácida	Duración estándar: 6 meses
		Niños, convivientes y conversores tuberculínicos: 9 meses
		Inmunodeprimidos y pacientes con lesiones fibróticas residuales en la radiografía de tórax: 12 meses
	Rifampicina durante 4 meses	
PAUTAS DE 2.ª LÍNEA	Isoniazida y rifampicina durante 3 meses Isoniácida y rifapentina semanales durante 12 semanas (tratamiento directamente observado)	

Tabla 7.8. Pautas de tratamiento de la infección tuberculosa latente.

Indicaciones

Si bien existen múltiples indicaciones para la administración de tratamiento de la infección tuberculosa latente, algunas de ellas suscitan mayor grado de consenso que otras. Siempre se debe ponderar, por un lado, el riesgo de progresión a enfermedad activa y, por otro, el de hepatotoxicidad potencialmente inducida por el tratamiento. Antes de iniciarlo es imperativo descartar la existencia de una enfermedad activa que haya podido cursar de forma subclínica o paucisintomática, mediante la realización de una historia clínica dirigida, radiografía de tórax y, si el paciente expectora, baciloscopia y cultivo de esputo. Es posible considerar fundamentalmente dos escenarios.

● Prueba de la tuberculina y/o test IGRA positivos

Se debe iniciar tratamiento en los siguientes casos:

- **Menores de 35 años** que no presenten contraindicaciones para la administración de isoniácida (como la existencia de una hepatopatía de base o el consumo de otros hepatotóxicos).

- **Pacientes con inmunodepresión** presente o esperable en el futuro, independientemente de su edad. Esta indicación es aplicable, por ejemplo, a los pacientes en lista de espera de trasplante de órgano sólido, o que vayan a ser sometidos en los próximos meses a tratamiento inmunosupresor prolongado, particularmente, fármacos dirigidos contra el TNF- α ► **MIR 12-13, 113**. En esta categoría también se incluyen dos poblaciones específicas de alto riesgo como son los pacientes silicóticos y los UDPV.
- **Conversores tuberculínicos recientes** (pacientes cuya prueba de la tuberculina o IGRA se haya positivizado a lo largo de los 2 años precedentes), independientemente de su edad.
- **Portadores de lesiones fibróticas residuales y no progresivas** en la radiografía de tórax (excluyendo calcificaciones y paquipleuritis) que no hayan recibido previamente tratamiento, independientemente de su edad.
- **Convivientes con un paciente bacilífero** que tengan una prueba de la tuberculina o un test IGRA positivo, con independencia de su edad. En menores de 20 años se iniciará el tratamiento durante 2 meses, incluso aunque el despistaje inicial hubiera sido negativo, al existir la posibilidad de un falso negativo atribuible a la fase prealérgica de la primoinfección. Al cabo de 2 meses debe repetirse la prueba y, si se hubiera positivizado, se continuaría el tratamiento durante 7 meses más (una vez descartada, como en cualquier otra situación, la presencia de enfermedad activa). Si la segunda prueba de la tuberculina o IGRA siguiera siendo negativa, el tratamiento deberá suspenderse. Si el conviviente es mayor de 20 años, se asume que la posibilidad de infección es menor (pues los niños son más susceptibles que los adultos) y que el riesgo de hepatotoxicidad es mayor. Por ese motivo, si el primer despistaje (mediante prueba de la tuberculina o test IGRA) es negativo, se debe esperar 2 meses sin administrar tratamiento antes de repetirla (**Figura 7.10**).

● Prueba de la tuberculina y test IGRA negativos

En esta situación el tratamiento debe ser considerado en:

- **Convivientes con un paciente bacilífero menores de 20 años** (a la espera de repetir la prueba al cabo de 2 meses, tal y como se acaba de especificar en el apartado anterior).
- **Inmunodeprimidos**, particularmente con infección por VIH, que hayan estado en **contacto más o menos estrecho con pacientes bacilíferos** en su entorno (esta indicación, por tanto, no se restringe únicamente a convivientes).

Recordar

- Antes de iniciar el tratamiento de una infección tuberculosa latente se debe descartar siempre la presencia de una enfermedad activa que curse de forma subclínica o paucisintomática.

Vacunación

La única vacuna disponible frente a la tuberculosis es la BCG (derivado atenuado de *Mycobacterium bovis*).

Ha demostrado su eficacia a la hora de reducir la incidencia de formas meníngeas y diseminadas en la población pediátrica, particularmente en países con elevada prevalencia. La eficacia de esta vacuna en la prevención de la tuberculosis pulmonar es más discutible. Actualmente no se administra en España. Por otra parte hay que recordar que está contraindicada en pacientes inmunodeprimidos.

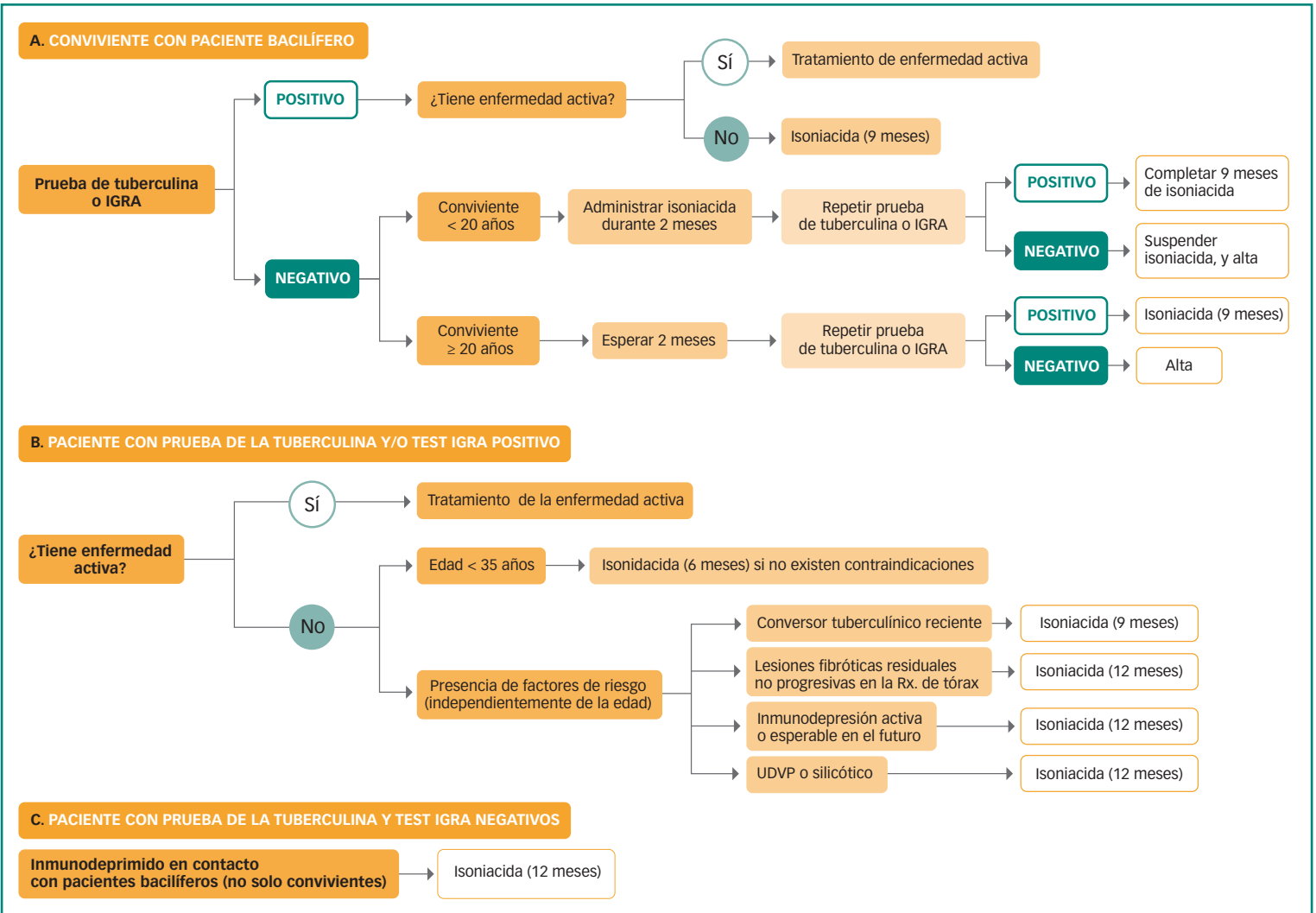


Figura 7.10. Indicaciones del tratamiento de la infección tuberculosa latente en diferentes escenarios clínicos.

Casos clínicos

Mujer de 45 años, de origen subsahariano y residente en España desde hace 5 años, que consulta por un cuadro de 3 meses de evolución consistente en tos no productiva, febrícula diaria de predominio vespertino y pérdida ponderal. La radiografía de tórax demuestra un infiltrado con cavitación central en el lóbulo superior derecho. La baciloscopia de esputo demuestra bacilos ácido-alcohol resistentes. Señale la actitud más correcta en este caso:

- 1) Realizar una prueba de tuberculina y, en el caso de que sea positiva (> 15 mm), iniciar tratamiento con 3 fármacos (isoniacida, rifampicina y pirazinamida) durante los 2 primeros meses.
- 2) Iniciar tratamiento con 4 fármacos (isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol) durante los 2 primeros meses, con posibilidad de suspender en ese intervalo el etambutol en función del resultado del antibiograma.
- 3) Esperar el resultado del cultivo en medio de Löwenstein-Jensen y, si demuestra crecimiento de *Mycobacterium tuberculosis*, iniciar tratamiento con 4 fármacos (isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol) durante los 3 primeros meses.

- 4) Preguntar por el antecedente de vacunación con BCG, realizar una prueba de la tuberculina y, en el caso de que sea positiva, iniciar tratamiento con 3 fármacos (isoniacida, rifampicina y pirazinamida) durante los 3 primeros meses.

RC: 2

El pediatra visita a un niño de 5 años cuyo padre acaba de ser diagnosticado de tuberculosis pulmonar bacilífera. La prueba de la tuberculina del niño es negativa. ¿Cuál es la actitud correcta en este caso?

- 1) Al ser la prueba de la tuberculina negativa, el niño no ha sido infectado. Tranquilizar a la familia y no tomar ninguna medida.
- 2) Iniciar tratamiento con isoniácida.
- 3) Iniciar isoniácida porque seguro que el niño se ha infectado y la prueba de la tuberculina no tiene valor en este caso.
- 4) No hacer nada de momento y volver a repetir la prueba de la tuberculina 8-10 semanas después.

RC: 2



Infecciones del tracto digestivo y del abdomen

Orientación MIR

Los apartados más relevantes son las infecciones por *Clostridioides difficile* y por *Salmonella*, de las que hay que conocer su epidemiología, diagnóstico y tratamiento. También se debe hacer hincapié en los mecanismos patogénicos y el tiempo de incubación característico de los distintos tipos de diarrea bacteriana.

Preguntas MIR

► MIR 22-23, 170

► MIR 20-21, 153

► MIR 15-16, 52; MIR 15-16, 77

► MIR 14-15, 44; MIR 14-15, 223

Conceptos clave

● En relación con la diarrea por *Clostridioides difficile*:

- Se ha relacionado con el uso de prácticamente cualquier antibiótico, si bien la clindamicina es la que asocia mayor riesgo.
- Provoca diarrea por acción de la enterotoxina A y de la citotoxina B.
- El diagnóstico se realiza habitualmente mediante la detección de toxina A o B en heces. La detección de la enzima glutamato deshidrogenasa se emplea como *screening* inicial.
- El tratamiento de elección es la vancomicina por vía oral (excepto cuando existe íleo paralítico o megacolon tóxico, en cuyo caso se puede administrar en enemas asociados a metronidazol por vía parenteral). La fidaxomicina, el bezlotoxumab y el trasplante fecal han demostrado reducir el riesgo de recidiva.

● Las gastroenteritis por *Salmonella* no deben tratarse con antibióticos, excepto en inmunodeprimidos, personas de avanzada edad, menores de 2 años, portadores de prótesis vasculares o en presencia de síndrome disentérico. En tales casos se debe administrar una fluoroquinolona o cotrimoxazol.

● Diversos mecanismos etipopatogénicos de la diarrea bacteriana y tiempo de incubación son:

- Predominio de náuseas y vómitos (período de incubación < 6 horas): bacterias productoras de neurotoxinas ya preformadas en el alimento. Considerar *Staphylococcus aureus* o *Bacillus cereus* (particularmente tras el consumo de arroz frito).

- Diarrea acuosa y dolor abdominal (período de incubación de 8-16 horas): bacterias productoras de enterotoxinas formadas *in vivo*. Considerar *Clostridium perfringens* y *B. cereus* (particularmente tras el consumo de carne o vegetales).
- Diarrea acuosa y dolor abdominal (período de incubación de 16-72 horas): virus entéricos y bacterias productoras de enterotoxinas formadas *in vivo*. Considerar virus Norwalk, *Escherichia coli* enterotoxigénico o *Vibrio cholerae* O1 (si proviene de área endémica).
- Diarrea con productos patológicos con o sin fiebre (período de incubación de 48-72 horas): bacterias productoras de citotoxinas tipo Shiga formadas *in vivo*. Considerar *E. coli* enterohemorrágico o *Shigella*.
- Diarrea con fiebre, con o sin productos patológicos (período de incubación de 3-5 días): bacterias enteroinvasivas. Considerar *C. jejuni*, *Salmonella*, *Shigella* o *E. coli* enteroinvasivo.

● Algunas diarreas bacterianas pueden complicarse con el desarrollo de cuadros posinfecciosos:

- Síndrome hemolítico-urémico asociado a *E. coli* enterohemorrágico (con más frecuencia el serotipo O157:H7) y *Shigella dysenteriae* tipo 1.
- Síndrome de Reiter asociado a *Salmonella*, *Yersinia*, *Campylobacter* y *Shigella* (particularmente en presencia del antígeno HLA-B27).
- Síndrome de Guillain-Barré asociado a *Campylobacter jejuni*.
- Infección endovascular asociada a *Salmonella* y *C. fetus* (pacientes con aneurismas previos o prótesis endovasculares).

8.1. Características generales de las enterobacterias

Con el término genérico de enterobacteria se hace referencia a aquellas bacterias cuyo principal hábitat es el tubo digestivo distal. El término, no obstante, no debe considerarse en sentido estricto superponible al grupo taxonómico *Enterobacterales*, ya que algunos géneros de este orden no habitan en el tubo digestivo y, por otra parte, ciertas bacterias pertenecientes a otras familias (*Vibrionaceae* y *Pseudomonaceae*) también cumplirían esta definición de enterobacteria. Más del 99% de la flora colónica está formada por bacterias anaerobias, particularmente del género *Bacteroides* (no integrado en el orden *Enterobacterales*).

- **Orden *Enterobacterales*.** En este grupo taxonómico, recientemente revisado, se incluyen la mayor parte de los géneros clasificados dentro de la familia *Enterobacteriaceae*, entre los que destacan: *Escherichia*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Enterobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, *Proteus*, *Providencia*, *Hafnia*, *Citrobacter*, *Edwardsiella*, *Pantoea* y *Plesiomonas* ▶ MIR 14-15, 223. Desde un punto de vista filogenético los géneros *Yersinia* y *Morganella* no estarían comprendidos en la familia *Enterobacteriaceae*, pero pueden ser consideradas como enterobacterias a efectos prácticos. Todos ellos son bacilos gramnegativos no esporulados, aerobios y anaerobios facultativos. La mayoría presentan movilidad mediante flagelos peritricos (situados alrededor de la célula) y poseen fimbrias o *pili* para adherirse a las células epiteliales y el moco. Son oxidasa-negativos (excepto *Plesiomonas*), producen catalasa, fermentan la glucosa (en algunos casos, también la lactosa, como *Escherichia*, *Klebsiella* y *Enterobacter*) con producción de ácido, y la mayoría reducen los nitratos a nitritos. Son poco exigentes nutricionalmente. No son halófilos (el NaCl no los estimula para crecer), a diferencia del género *Vibrio*.

Para su aislamiento se utilizan:

- **Medios ordinarios:** agar común o agar sangre.
- **Medios selectivos:**
 - › Poco selectivos (inhiben el crecimiento de las bacterias grampositivas): agar Mac Conkey.
 - › Muy selectivos (inhiben también parcialmente el crecimiento de la flora colónica habitual): agar desoxicolato-citrato, Wilson-Blair (específico para *Salmonella*).
- **Medios diferenciales:** permiten diferenciar los distintos géneros en función de sus características bioquímicas: agar hierro Kligler, medio TSI (*triple sugar iron*).

Poseen tres antígenos:

- **Antígeno O** (somático). Corresponde al polisacárido de la membrana externa. Permite diferenciar grupos O.
- **Antígeno K** (capsular). Corresponde al Ag Vi de *Salmonella typhi*.
- **Antígeno H** (flagelar). Junto con los antígenos capsulares (K) permiten diferenciar serotipos o serovariantes.

- **Familia *Vibrionaceae*.** Incluye el género *Vibrio*, bacilos gramnegativos, curvos, móviles (poseen un flagelo polar) y anaerobios facultativos. Algunos de ellos requieren para su crecimiento medios con NaCl (halófilos).

Vibrio cholerae se divide en serogrupos en función de su antígeno somático O. La mayoría de los casos de cólera están causados por el serogrupo O1, que incluye dos biotipos (clásico y El Tor). El serogrupo O1 también se puede clasificar por el tipo de antígenos O: el serotipo Inaba posee antígenos A y C; el serotipo Ogawa, antígenos A y B; y el serotipo Hikojima posee los tres antígenos (A, B y C).

No hay diferencias clínicas entre los distintos serotipos; sin embargo, sí existen diferencias clínicas entre los biotipos (el Tor causa más infecciones asintomáticas que el biotipo clásico). La toxina colérica tiene una subunidad B de anclaje y una subunidad A, causante de la diarrea isosmótica. *Vibrio cholerae* se puede detectar por examen directo de las heces en campo oscuro. Aunque crece en medios ordinarios, para su recuperación en heces son necesarios medios selectivos (como el medio TCBS).

Las especies pertenecientes al género *Vibrio* habitan en entornos acuáticos y se concentran en los tejidos de los moluscos. Además de *V. cholerae*, las especies más importantes desde un punto de vista clínico son *V. parahaemolyticus* (puede producir diarrea tras la ingesta de pescado crudo o mal elaborado), *V. vulnificus* (causante de sepsis en pacientes con hemocromatosis y hepatópatas) y *V. alginolyticus*.

8.2. Diarrea

La diarrea de causa infecciosa suele estar producida por virus o bacterias, y con menos frecuencia, por protozoos y helmintos.

- **Diarrea de origen vírico:**

- **Rotavirus.** Es la causa más frecuente de diarrea en niños. Suele ser de naturaleza acuosa, sin productos patológicos, y presenta carácter autolimitado al cabo de 5-7 días. No genera inmunidad permanente. Puede observarse en el adulto.

- **Norovirus** (particularmente virus Norwalk). Más frecuentes en adultos, son responsables de la mayoría de los brotes epidémicos de diarrea con coprocultivo negativo, con mayor incidencia en los meses de invierno.

La infección comienza de forma súbita, con vómitos copiosos y diarrea acuosa, tras un período de incubación de 24-48 horas. En la mayoría de las ocasiones se resuelve de forma espontánea al cabo de unos días. No obstante, en pacientes inmunodeprimidos (receptores de trasplante de órgano sólido y de progenitores hematopoyéticos) puede adquirir un curso crónico de varios meses de duración.

- **Citomegalovirus.** En pacientes con inmunodepresión grave (trasplante de órgano sólido y de progenitores hematopoyéticos, infección por el VIH con recuento de linfocitos T-CD4 menor de 50 células/ μ L) o en pacientes con brotes corticorresistentes de enfermedad inflamatoria intestinal puede ocasionar diarrea enteroinvasiva con productos patológicos. Endoscópicamente se presenta como una colitis con úlceras de gran tamaño, por lo que en ocasiones puede complicarse con el desarrollo de perforación intestinal (Figura 8.1).

Recuerda

- Las bacterias pertenecientes al género *Klebsiella* no tienen motilidad.

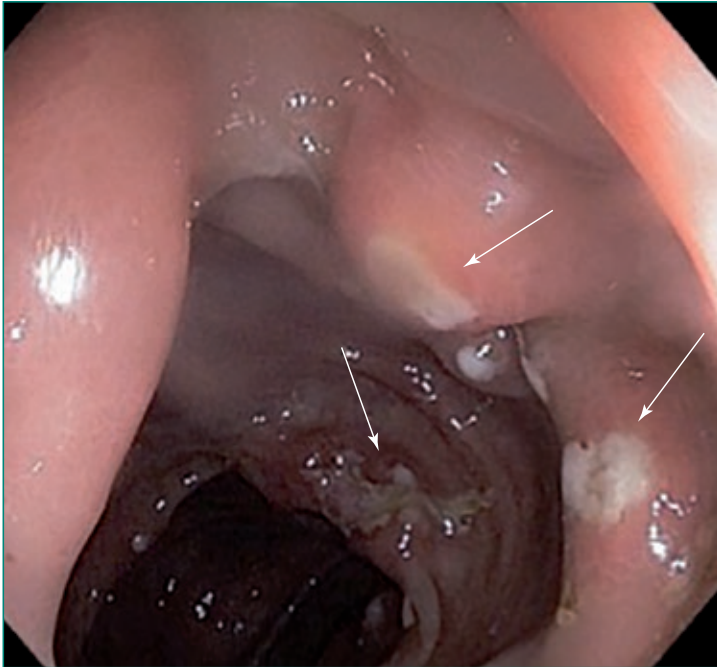


Figura 8.1. Úlceras activas en colon con tejido de granulación exuberante en un paciente con colitis por citomegalovirus.

Recorda

- Excepto en pacientes inmunodeprimidos (en los que puede presentar un curso crónico), las diarreas de etiología vírica se resuelven de forma espontánea al cabo de 5-7 días una vez se regenera la mucosa intestinal.

- **Diarrea de origen bacteriano.** Se puede producir por cuatro mecanismos básicos, cada uno de los cuales incluye vías patogénicas que difieren con las diversas cepas bacterianas. Hay que considerar que muchas bacterias comparten más de un mecanismo (**Tabla 8.1**).

En términos generales, el diagnóstico de las diarreas de etiología bacteriana se realiza mediante coprocultivo, si bien la identificación de ciertos patógenos entéricos requiere de técnicas moleculares como PCR o hibridación de ácidos nucleicos.

El tratamiento depende de la gravedad del cuadro y del grado de deshidratación. Es primordial una adecuada hidratación del paciente, por vía intravenosa en casos graves o por vía oral si es posible (suero de rehidratación oral). Se recomienda el uso empírico de antibiótico en inmunodeprimidos, edades extremas (personas de avanzada edad y menores de 2 años), pacientes con enfermedad asociada o presencia de patología o prótesis vasculares; también se aconseja su administración si existe fiebre, síndrome disentérico, más de 6-8 deposiciones/día, afectación del estado general o deshidratación. En general, se utilizan fluoroquinolonas o cotrimoxazol durante 3-5 días (también constituye el tratamiento de elección de la diarrea del viajero).

El tratamiento de elección para *Campylobacter* son los macrólidos (debido a la elevada tasa de resistencia a quinolonas). Los inhibidores de la motilidad (loperamida o derivados opiáceos) deben evitarse si existen datos de enfermedad enteroinvasiva o secundaria a la producción de citotoxinas (fiebre o síndrome disentérico).

► MIR 15-16, 77.

PRODUCCIÓN DE NEUROTOXINAS	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Bacillus cereus</i> (formas eméticas)
PRODUCCIÓN DE ENTEROTOXINAS	<i>Vibrio cholerae</i> <i>Bacillus cereus</i> (formas diarreicas) <i>Clostridium perfringens</i> <i>Escherichia coli</i> enterotoxigénico
PRODUCCIÓN DE CITOTOXINAS	<i>Shigella dysenteriae</i> <i>Clostridioides difficile</i> <i>Vibrio parahaemolyticus</i> <i>Escherichia coli</i> enterohemorrágico (serotipo O157:H7)
MECANISMO ENTEROINVASIVO	<i>Campylobacter jejuni</i> <i>Escherichia coli</i> enteroinvasivo <i>Shigella</i> <i>Salmonella</i> (especies no-typhi)

Tabla 8.1. Mecanismos etiopatogénicos de la diarrea bacteriana.

■ Bacterias productoras de neurotoxinas

Se denomina neurotoxina porque predomina su acción a nivel del hipotálamo, sobre el área gatillo del vómito. Por ese motivo, la sintomatología principal consiste en náuseas y vómitos. Esta toxina se ingiere preformada con los alimentos, por lo que el inicio de los síntomas es muy precoz (período de incubación menor de 6 horas).

Los agentes que presentan este mecanismo son *Bacillus cereus* (su forma emética se asocia típicamente al consumo de arroz frito) y *Staphylococcus aureus* (típicamente vinculada al consumo de pasteles, cremas y mayonesas).

■ Bacterias productoras de enterotoxinas

Este tipo de toxinas actúan sobre la superficie de los enterocitos, sin destrucción de la mucosa. Alteran el intercambio iónico y favorecen el paso de agua libre hacia la luz intestinal. De este modo, provocan una diarrea de tipo acuoso (osmótica), sin productos patológicos ni leucocitos.

La toxina se produce habitualmente *in vivo*, por lo que el tiempo de incubación suele exceder de 8 horas. La bacteria más característicamente asociada a este mecanismo es *Vibrio cholerae*, agente causal del cólera (es muy típica la presencia de heces en “agua de arroz”).

También producen enterotoxinas *B. cereus* (su forma diarreica se asocia habitualmente al consumo de carne y verdura), *Clostridium perfringens* y las cepas de *E. coli* productoras de enterotoxina (termolábiles y termoestables). Este último es el agente más frecuente de la diarrea del viajero. No obstante, hay que recordar que hay otros responsables de este cuadro (*Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Entamoeba*, *Giardia*, *Cyclospora* o *Cryptosporidium*).

Recorda

- *Escherichia coli* enterotoxigénico es el agente más frecuente de la diarrea del viajero.

Bacterias productoras de citotoxinas

Estas toxinas reciben su nombre porque destruyen las células de la mucosa intestinal, lo que origina una mayor inflamación a nivel local. Clínicamente suelen producir un cuadro disenteriforme (diarrea con fiebre, moco, sangre, dolor abdominal y tenesmo rectal) tras un período de incubación de 48-72 horas.

Con frecuencia se detectan leucocitos en las heces. El agente que da nombre al grupo es *Shigella dysenteriae*. También producen diarrea por este mecanismo *V. parahaemolyticus*, las cepas enterohemorrágicas de *E. coli* y *Clostridioides difficile*.

Las bacterias productoras de la toxina Shiga (también denominada verotoxina), como *E. coli* enterohemorrágico (particularmente el serotipo O157:H7) y *Shigella dysenteriae* tipo 1, pueden participar como complicación posinfecciosa el desarrollo de un síndrome hemolítico-urémico (una forma de microangiopatía trombótica).

Recorda

- La disenteria bacteriana cursa con fiebre y presencia de leucocitos en heces, a diferencia de los cuadros de origen amebiano.

Diarrea por *Clostridioides difficile*

Merece una consideración aparte, ya que es el agente etiológico más frecuentemente implicado en la diarrea de adquisición nosocomial, así como en al menos la cuarta parte de los episodios de diarrea asociada a consumo de antibióticos.

La denominación más correcta desde un punto de vista taxonómico en el momento actual es *Clostridioides difficile*. Es un bacilo grampositivo esporulado y anaerobio estricto que ocasiona un amplio espectro de gravedad, desde cuadros autolimitados de diarrea acuosa hasta formas fulminantes de colitis con megacolon, pasando por su manifestación más característica, la colitis pseudomembranosa (cuyo diagnóstico debe realizarse mediante colonoscopia) (Figura 8.2).

En la mayor parte de las ocasiones se recoge como antecedente el consumo reciente de antibióticos que, al alterar la flora saprofita intestinal, permite la proliferación de *C. difficile*. Virtualmente cualquier antibiótico puede estar implicado en este cuadro (incluso los que, como la vancomicina, se emplean en su tratamiento). La clindamicina (una lincosamida) es el antibiótico que, a título individual, confiere mayor riesgo de producir esta complicación.

En el momento actual, y debido al uso relativamente limitado de la clindamicina, las cefalosporinas de 3.ª generación y las fluoroquinolonas son los agentes que con más frecuencia aparecen vinculados a los casos de diarrea por *C. difficile*. Otros factores de riesgo son una edad mayor de 60 años, la estancia hospitalaria prolongada, la comorbilidad y la supresión de la secreción ácida gástrica mediante inhibidores de la bomba de protones.



Figura 8.2. Colitis pseudomembranosa.

Recorda

- Se debe sospechar una infección por *Clostridioides difficile* en pacientes con diarrea que estén en tratamiento antibiótico o que lo hayan recibido en las semanas previas.

El cuadro de diarrea (con deposiciones de un característico color verdoso) puede acompañarse de fiebre, dolor abdominal, leucocitosis (en ocasiones precede al comienzo de la diarrea, pudiendo llegar al rango de reacción leucemoide) y elevación de reactantes de fase aguda. De forma ocasional se puede complicar con el desarrollo de colitis fulminante, megacolon tóxico, perforación intestinal y fracaso multiorgánico. No obstante, también hay portadores asintomáticos.

El diagnóstico se realiza habitualmente mediante la detección por ELISA de la enterotoxina A y de la citotoxina B en una muestra de heces (la cantidad de toxina no se correlaciona necesariamente con la gravedad de la enfermedad). En los casos con elevada sospecha clínica y ELISA negativo, el cultivo de *C. difficile* y la adicional identificación de su capacidad para producir toxinas (cultivo toxigénico) aumenta la sensibilidad diagnóstica. Sin embargo, el cultivo toxigénico es una técnica compleja que no suele ser empleada de forma rutinaria.

Un abordaje práctico consiste en investigar inicialmente como técnica de *screening* la presencia de la glutamato deshidrogenasa (una enzima característica del *C. difficile*) en heces, de forma que solo en las muestras positivas se prosigue el estudio mediante la búsqueda de la toxina con ELISA o PCR. La detección de *C. difficile* en heces no se debe repetir para comprobar la curación, puesto que su detección puede seguir siendo positiva hasta 30 días tras la finalización del tratamiento.

Recorda

- La simple detección de *Clostridioides difficile* mediante coprocultivo no es suficiente para establecer el diagnóstico, ya que existen cepas no productoras de toxina que no se asocian a enfermedad.



El metronidazol ha sido durante mucho tiempo considerado como el tratamiento de elección de las formas leves y moderadas **MIR 14-15, 44**. Sin embargo, en el momento actual se prefiere el uso de vancomicina oral como tratamiento de elección en los primeros episodios de infección, independientemente de la gravedad del cuadro **MIR 20-21, 153**. Por esta vía la vancomicina tiene mínima absorción sistémica, de modo que la mayor parte de su acción antibacteriana tiene lugar en la luz del tubo digestivo.

Cuando no pueda emplearse la vía oral (p. ej., en pacientes con megacolon), se puede recurrir al metronidazol por vía intravenosa (presenta recirculación enterohepática, por lo que alcanza concentraciones elevadas en el tubo digestivo) y vancomicina por sonda nasogástrica o en enemas.

En casos de megacolon tóxico o fracaso multiorgánico se debe considerar igualmente la cirugía urgente (colectomía subtotal). Por otra parte, se recomienda retirar, si es posible, el antibiótico causal o al menos sustituirlo por una familia farmacológica diferente.

Uno de los principales problemas asociados a la diarrea por *C. difficile* es el riesgo de recidiva, que tiene lugar hasta en el 30% de las ocasiones (particularmente en pacientes en los que no se puede suspender el tratamiento antibiótico de base). En estos casos es posible recurrir al uso de fidaxomicina por vía oral (antibiótico macrocíclico no reabsorbible) o al trasplante de materia fecal normal.

Recientemente se ha añadido a las opciones terapéuticas el bezlotoxumab, un anticuerpo monoclonal dirigido frente a la citoxina B de *C. difficile* **(Tabla 8.2)** **MIR 22-23, 170**.

ESCENARIO CLÍNICO	TRATAMIENTO
Primer episodio (forma leve o moderada)	Vancomicina v.o.
Primer episodio (forma grave con vía oral disponible)	Vancomicina v.o.
Primer episodio (formas graves con megacolon tóxico o íleo)	Metronidazol i.v. y vancomicina en enemas, considerar colectomía subtotal
Recurrencia o primer episodio con factores de riesgo de recurrencia (edad avanzada, inmunodepresión, necesidad de mantener el tratamiento antibiótico desencadenante)	Fidaxomicina v.o. asociada o no a bezlotoxumab i.v. (dosis única)
Múltiples recurrencias	Trasplante de material fecal

Tabla 8.2. Tratamiento de la diarrea por *Clostridioides difficile*.

Recuerda

- La fidaxomicina oral y el trasplante fecal son dos medidas que han demostrado reducir el riesgo de recidiva de la diarrea por *Clostridioides difficile*.

El estado de portador asintomático no necesita tratamiento. En todos los pacientes se requieren medidas de aislamiento para evitar el contacto y evitar su diseminación, así como el lavado de manos con agua y jabón (pues las soluciones hidroalcohólicas no eliminan las esporas).

Recuerda

- La infección por *C. difficile* es una infección nosocomial de adquisición fecal-oral que precisa de aislamiento entérico y lavado de manos con agua y jabón.

Bacterias enteroinvasivas

No actúan produciendo toxinas, sino que directamente invaden la mucosa intestinal. Producen cuadros de fiebre y diarrea que puede llegar a ser disenteriforme tras un período de incubación de 3-5 días. Pertenecen a este grupo *Campylobacter jejuni* (como complicación, puede producir síndrome de Guillain-Barré), *Shigella*, *Salmonella* y *E. coli* enteroinvasivo.

Las especies del género *Salmonella* y algunas de *Campylobacter* (*C. fetus*) tienen la peculiaridad de producir bacteriemia, con tendencia a quedarse acantonadas en el endotelio previamente dañado (como en aneurismas arteriales o ventriculares) o en dispositivos intravasculares, originando así cuadros de infección endovascular local con bacteriemias de repetición.

Recuerda

- El desarrollo de aneurismas micóticos es una complicación que puede asociarse a la diarrea enteroinvasiva por *Salmonella* y *Campylobacter fetus*.

Consideraciones especiales sobre *E. coli*

Si bien forma parte de la flora saprofita intestinal, las cepas que adquieren factores de virulencia causan una amplia variedad de manifestaciones clínicas. Además, en pacientes debilitados, inmunodeprimidos o en situaciones en las que existe una alteración de los mecanismos de defensa del tracto digestivo, incluso las cepas no patógenas pueden causar enfermedad.

Están bien descritos varios tipos de *Escherichia coli* que provocan diarrea:

- Enterotoxigénico.** Es la causa más frecuente de diarrea del viajero, si bien su diagnóstico de certeza es complicado debido a la complejidad de la detección de las toxinas (se puede realizar mediante PCR o hibridación de ácidos nucleicos).
- Enteroagregativo.** Se define por su capacidad de autoaglutinarse sobre la membrana celular (aspecto de "ladrillos apilados"). Produce diarrea aguda acuosa, de forma ocasional con sangre o moco. Se ha descrito como causa de la diarrea del viajero, y en niños e inmunodeprimidos pueden causar diarrea prolongada.
- Enteropatógeno.** Causa diarrea no inflamatoria, en ocasiones asociada a vómitos. Estas cepas se definen por su capacidad de unirse íntimamente a la pared celular y producir la pérdida de microvellosidades (aspecto de "copa con pedestal"). El diagnóstico requiere la detección de factores patógenos, tales como intimina o BFP (*bundle-forming pili*), mediante PCR o hibridación de ácidos nucleicos.

- **Enterohemorrágico.** Son cepas productoras de toxina Shiga (verotoxina) que induce la muerte del enterocito. Las bacterias productoras de toxina Shiga y de forma especial, pero no exclusiva, el serotipo O157:H7 de *E. coli* pueden complicarse con el desarrollo de síndrome hemolítico-urémico (en el 15% de los casos), cuyo tratamiento es la plasmaféresis (eculizumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el componente C5 del complemento, ha sido autorizado como tratamiento de esta complicación). En 2011 un brote de síndrome hemolítico urémico con más de mil casos en Alemania fue producido por *E. coli* serotipo O104:H4.
- **Enteroinvasivo.** Dispone de factores patógenos que le permiten invadir la célula epitelial. Estas cepas se encuentran muy relacionadas con *Shigella*, por lo que producen cuadros parecidos a la shigelosis. Las cepas enteroinvasivas de *E. coli* no fermentan la lactosa, pero sí la glucosa y la xilosa (estas dos últimas propiedades permiten diferenciar estas cepas de *Shigella*, que tampoco fermenta lactosa). La confirmación requiere demostrar la presencia de factores patógenos (PCR, hibridación de ácidos nucleicos).

Recorda

- La administración de antibióticos está contraindicada en los cuadros de diarrea por cepas enterohemorrágicas de *E. coli* (serotipo O157:H7), ya que aumenta el riesgo de desarrollo posterior de síndrome hemolítico-urémico.

Fiebres entéricas

Son cuadros ocasionados por bacterias que penetran la mucosa intestinal intacta y alcanzan las placas de Peyer de la submucosa y los ganglios linfáticos peridigestivos, desde donde pasan al torrente circulatorio, dando lugar a un cuadro sistémico con bacteriemia acompañante.

La clínica sistémica predomina sobre la digestiva: fiebre (suele ser el signo más precoz), cefalea, leucopenia sin eosinofilia, dolor abdominal, esplenomegalia y bradicardia relativa (Figura 8.3).

Recorda

- La diarrea no es un hallazgo frecuente en los cuadros de fiebre entérica (en los que puede predominar el estreñimiento).

A este grupo corresponden los cuadros producidos por *Yersinia enterocolitica* (puede producir dolor en fosa ilíaca derecha y odinofagia), así como *Salmonella typhi* y *S. paratyphi*, agentes productores de la fiebre tifoidea (una forma específica de fiebre entérica).

En la fiebre tifoidea se puede asociar un exantema macular (roséola tifoidea) en tórax y abdomen, que cede de forma espontánea en pocos días, así como alteraciones del nivel de consciencia (aparecen, sobre todo, al inicio de la segunda semana). Puede existir perforación intestinal en un 5% de los casos, complicación que se debe sospechar ante un dolor abdominal brusco con rápida elevación del recuento leucocitario.

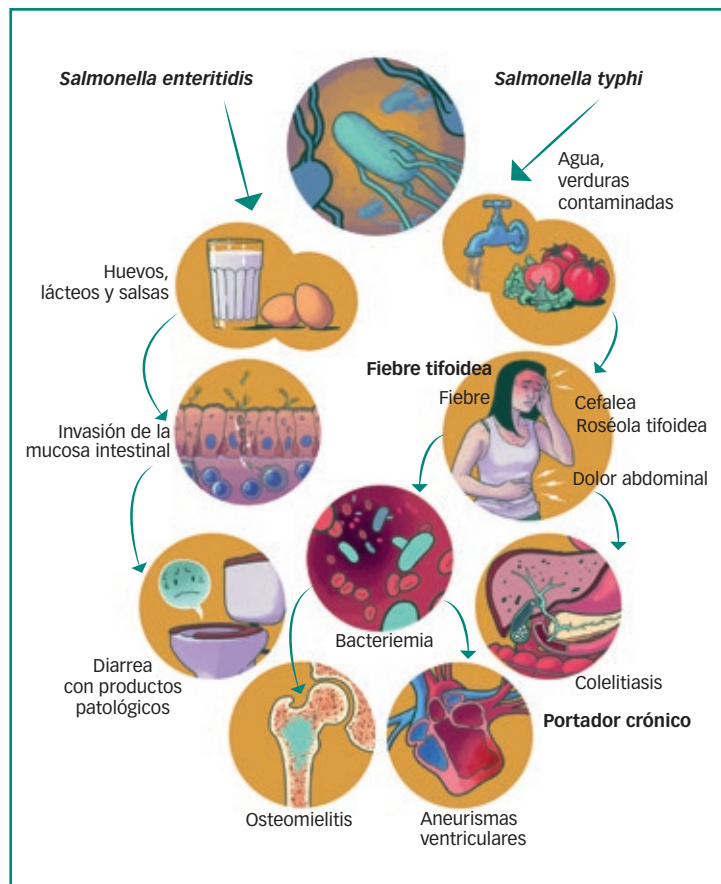


Figura 8.3. Infecciones por *Salmonella*.

El diagnóstico de elección de la fiebre tifoidea es el cultivo, ya sea mediante hemocultivos en las dos primeras semanas (procedimiento más rentable para el diagnóstico precoz, con mayor rentabilidad en la primera semana) o coprocultivo a partir de la tercera semana.

Recorda

- Las bacterias del género *Salmonella* pueden ocasionar tanto fiebre tifoidea (*S. typhi* y *S. paratyphi*) como cuadros de gastroenteritis con o sin bacteriemia asociada (*S. enteritidis*), siendo estos últimos los más frecuentes en nuestro medio.

Debido a la aparición de cepas de *S. typhi* resistentes a diversos antibióticos, el tratamiento recomendado actualmente son las fluoroquinolonas o cefalosporinas de 3.ª generación (de elección en caso de bacteriemia). En las formas más graves puede ser útil asociar esteroides.

Si bien el cloranfenicol demuestra menor tasa de resistencia y menor incidencia de estado de portador crónico, el riesgo de desarrollo de anemia aplásica idiosincrásica e irreversible limita su empleo en nuestro medio. A pesar del tratamiento correcto, la tasa de recaídas en los sujetos inmunocompetentes llega al 10%.

Salmonella puede quedarse acantonada en el aparato digestivo, sobre todo en la vesícula biliar (más frecuentemente en mujeres con colelitiasis), dando lugar a portadores crónicos que eliminan bacterias continuamente por las heces, lo que tiene gran transcendencia a nivel epidemiológico ▶ MIR 15-16, 52.



La pauta de elección para el portador crónico es el tratamiento prolongado con ciprofloxacino durante 4 semanas. En caso de que exista coledocistitis, puede ser necesaria la colecistectomía.

8.3. Peritonitis y absceso intraabdominal

La peritonitis puede ser primaria, secundaria o terciaria.

- La **peritonitis primaria** es una infección sin evidencia de rotura de víscera abdominal ni de inoculación desde el exterior. Se produce básicamente en dos contextos:
 - Cirrosis hepática con ascitis por hipertensión portal (peritonitis bacteriana espontánea): producida en la mayoría de las ocasiones por *Escherichia coli*. Se asocia de forma especial a la presencia de hemorragia digestiva o de un líquido ascítico con una concentración de proteínas totales menor de 1 g/dL.
 - Síndrome nefrótico: el agente responsable suele ser *Streptococcus pneumoniae*. El diagnóstico se realiza mediante cultivo del líquido ascítico, que normalmente es un exudado con una citología en la que predominan los polimorfonucleares (más de 250 células/ μ L). El tratamiento empírico de elección son las cefalosporinas de 3.^a generación.
- La **peritonitis secundaria** es una infección generalizada del peritoneo que se produce tras la rotura de una víscera hueca abdominal (por apendicitis, diverticulitis, cirugía, cuerpo extraño, neoplasias...). Si la infección queda localizada en un área del peritoneo, se forma un absceso intraabdominal.

Las bacterias responsables de peritonitis secundarias y abscesos intraabdominales son las que constituyen la flora saprofita del tubo

digestivo, principalmente bacilos gramnegativos, anaerobios (incluido *Bacteroides fragilis*) y, con menos frecuencia, enterococo.

Recordar

- Para tratar los anaerobios abdominales se debe utilizar un antibiótico activo frente a *Bacteroides fragilis*, que puede ser resistente a amoxicilina-ácido clavulánico, clindamicina o cefamicinas.

Su tratamiento debe incluir agentes activos frente a las bacterias más probablemente implicadas: cefalosporina de 3.^a generación (para cubrir bacilos gramnegativos) asociada a metronidazol (para cubrir anaerobios); como alternativas, amoxicilina-ácido clavulánico (hay que tener en cuenta la posibilidad de resistencia en *B. fragilis*), ertapenem o tigeciclina. Además del tratamiento antibiótico, los abscesos intraabdominales deben drenarse, ya sea quirúrgicamente o por vía percutánea.

En caso de infección adquirida en el hospital es necesario considerar la implicación de *Pseudomonas aeruginosa*, por lo que se deben emplear pautas antibióticas con actividad frente a esta bacteria.

- La **peritonitis terciaria** hace referencia a los cuadros producidos por la persistencia y sobreinfección de una peritonitis secundaria previa, en cuyo control ha fracasado el tratamiento antibiótico o quirúrgico inicial. Es característica de pacientes inmunodeprimidos o sometidos a múltiples intervenciones, y su tratamiento obliga a ampliar la cobertura frente a enterococos resistentes a ampicilina (*Enterococcus faecium*) y hongos (*Candida* spp.) (Tabla 8.3).

CUADRO	ETIOLOGÍA	TRATAMIENTO
Peritonitis primaria	Cirrosis hepática: <i>Escherichia coli</i> y otras enterobacterias Síndrome nefrótico: <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Cefalosporina de 3. ^a generación
Peritonitis secundaria	Bacilos gramnegativos, anaerobios y <i>Enterococcus faecalis</i>	Cefalosporina de 3. ^a generación con metronidazol Amoxicilina-ácido clavulánico Ertapenem Tigeciclina
Peritonitis terciaria	Igual que la secundaria y considerar, además, <i>E. faecium</i> y hongos (<i>Candida</i> spp.)	β -lactámico con actividad frente a <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , asociado a vancomicina (o linezolid) y fluconazol o equinocandina

Tabla 8.3. Etiología y tratamiento empírico de las distintas formas de peritonitis.

Casos clínicos

¿Cuál sería el proceso más probable a descartar en una persona de 70 años que ingresa en la UCI por una neumonía grave, siendo tratado con cefalosporinas de 3.ª generación, y que desarrolla a los pocos días una diarrea muy copiosa, con gran deterioro del estado general?

- 1) Diarrea por *Clostridioides difficile*.
- 2) Colitis ulcerosa.
- 3) Colitis isquémica.
- 4) Síndrome de malabsorción por daño del intestino delgado.

RC: 1

Una paciente de 42 años consulta por presentar, 3 horas después de la ingesta de un pastel de crema en un restaurante, un cuadro de vómitos y deposiciones diarreicas sin productos patológicos ni fiebre. Mientras que la paciente es visitada, su marido inicia un cuadro similar. ¿Cuál de los siguientes microorganismos es probablemente el responsable del cuadro clínico?

- 1) *Salmonella enteritidis*.
- 2) *Shigella sonnei*.
- 3) *Staphylococcus aureus*.
- 4) *Campylobacter jejuni*.

RC: 3

Un varón de 56 años, con antecedentes de EPOC moderada (FEV₁ 65%) y hepatopatía crónica por VHC, ha sido sometido a un trasplante ortotópico hepático hace 10 días. En el período posoperatorio se han sucedido diversas complicaciones que han impedido el traslado del paciente desde la UCI a una planta de hospitalización convencional. Comienza con fiebre, hipotensión y leucocitosis, y una TC abdominal urgente demuestra una colección líquida intraperitoneal. Señale cuál de los siguientes tratamientos no sería apropiado:

- 1) Piperacilina-tazobactam.
- 2) Meropenem.
- 3) Tigeciclina.
- 4) Cefepima y metronidazol.

RC: 3



Infecciones de partes blandas. Infecciones por mordeduras y arañazos

Orientación MIR

No es un tema especialmente preguntado. Merece la pena, no obstante, familiarizarse con los cuadros clínicos más característicos (fascitis necrotizante, gangrena gaseosa, sepsis tras mordedura de perro) y sus agentes etiológicos correspondientes.

Preguntas MIR

- ▶ MIR 15-16, 104
- ▶ MIR 14-15, 222

Conceptos clave

- La celulitis es una infección localizada en el tejido celular subcutáneo que, rara vez, se acompaña de manifestaciones sistémicas graves.
- Los microorganismos más habituales que producen celulitis son los estreptococos de la flora cutánea, *Staphylococcus aureus* y, en diabéticos, *Pseudomonas aeruginosa*.
- *Erysipelothrix rhusiopathiae* produce un cuadro de celulitis (erisipeloide) típico de manipuladores de carne (carniceros y matarifes) y pescaderos.
- La fascitis necrotizante está habitualmente producida por *Streptococcus pyogenes* y cursa inicialmente con una disociación entre el dolor intenso que refiere el paciente y la ausencia de hallazgos objetivables a la exploración física. En su tratamiento es básico el desbridamiento quirúrgico precoz.
- La gangrena gaseosa es un cuadro de necrosis muscular (mio-necrosis) producida por *Clostridium perfringens* (con puerta de entrada traumática) o *C. septicum* (aparición espontánea en pacientes con neoplasias de tracto digestivo).
- La sepsis tras mordedura de perro está producida por *Capnocytophaga canimorsus* y es característica de pacientes esplenectomizados y cirróticos.
- La enfermedad por arañazo de gato está ocasionada habitualmente por *Bartonella henselae*. Cursa en forma de una lesión papulocostrosa con una adenopatía regional acompañante, y se suele autolimitar sin necesidad de tratamiento en pacientes inmunocompetentes.

9.1. Celulitis

La celulitis es una infección localizada que afecta al tejido celular subcutáneo, sin extensión a los planos musculares. Frecuentemente se puede identificar como puerta de entrada un traumatismo previo o una infección cutánea, especialmente micóticas, como la *tinea pedis*.

Entre los agentes causales más frecuentes figuran cocos grampositivos como los estreptococos β -hemolíticos del grupo A (*Streptococcus pyogenes*) y *Staphylococcus aureus* (especialmente si la lesión es purulenta).

En individuos inmunocomprometidos (diabéticos o grandes quemados) deben considerarse agentes como *Clostridium*, *Pseudomonas* o mucormicosis (característicamente tras heridas secundarias a traumatismos de alta energía contaminadas con materia orgánica).

La celulitis por *Erysipelothrix rhusiopathiae* (erisipeloide) es típica de manipuladores de carne y pescaderos tras el pinchazo con esquilas de hueso o espinas del pescado, afecta principalmente a los miembros superiores y se trata con penicilina G (Tabla 9.1).

ESCENARIO	MICROORGANISMOS HABITUALMENTE IMPLICADOS
Traumatismo inaparente como puerta de entrada en pacientes sin comorbilidades	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i>
Inmunodeprimidos, grandes quemados, traumatismos de alta energía contaminados con materia orgánica (tornados, escenarios bélicos)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Clostridium perfringens</i> , mucormicosis
Úlceras crónicas en pacientes diabéticos	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , enterobacterias, <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina
Carniceros, pescaderos, matarifes	<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>
Herida en contacto con agua dulce, mordedura de caimán o piraña	<i>Aeromonas hydrophila</i>
Herida en contacto con agua de mar, ingesta de marisco en pacientes cirróticos o con sobrecarga férrica	<i>Vibrio vulnificus</i>

Tabla 9.1. Principales agentes implicados en cuadros de celulitis.

9.2. Fascitis necrotizante

También denominada "gangrena estreptocócica", en su etiología, además de *Streptococcus pyogenes* (responsable de más del 95% de los casos), puede estar implicada una flora mixta polimicrobiana (aerobios y anaerobios).

Es más frecuente en pacientes diabéticos, en los que suele afectar a los pies, apareciendo tras pequeñas heridas o traumatismos, si bien en ocasiones no se identifica una puerta de entrada. Los usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP) también constituyen una población de especial riesgo **MIR 15-16, 104**.

La infección inicialmente queda circunscrita a la fascia muscular, si bien se extiende rápidamente siguiendo los planos interfasciales de menor resistencia situados entre los grandes grupos musculares.

Al principio produce intenso dolor localizado en ausencia de signos objetivos a la exploración física (disociación clínica). Posteriormente aparece edema y eritema en la piel suprayacente, con formación de vesículas y flictenas de contenido hemorrágico (por necrosis cutánea) y desarrollo de anestesia cutánea (por destrucción de las terminaciones nerviosas de la dermis).

En ausencia de tratamiento precoz, el cuadro puede evolucionar en horas hacia un *shock* séptico con fracaso multiorgánico, con una mortalidad muy elevada. Puede terminar extendiéndose al músculo y producir elevación de la CPK.

Es importante recordar que en la evaluación de cualquier paciente con una infección de partes blandas (no solo en la fascitis necrotizante) se debe prestar atención de forma sistemática a la aparición de una serie de síntomas y signos de alarma, indicativos de complicación y mala evolución (Tabla 9.2).

- Disociación entre el dolor referido por el paciente y los hallazgos a la exploración
- Anestesia de la piel afecta
- Ampollas o flictenas de contenido hemorrágico
- Necrosis cutánea o crepitación
- Evolución tórpida de las lesiones
- Déficit neurológico o impotencia funcional

Tabla 9.2. Síntomas y signos de alarma en un paciente con fascitis necrotizante u otra infección de partes blandas.

El tratamiento de la fascitis necrotizante requiere desbridamiento quirúrgico agresivo y precoz, así como tratamiento antibiótico con penicilina G y clindamicina o linezolid (además inhiben la síntesis de la toxina bacteriana). Los pacientes con fascitis estreptocócica pueden beneficiarse también de la infusión de dosis altas de inmunoglobulinas para neutralizar la acción de la toxina bacteriana (Figura 9.1).

Recordar

- En las infecciones necrotizantes de partes blandas, el desbridamiento quirúrgico agresivo y precoz es incluso más importante que el tratamiento antibiótico.

La **gangrena de Fournier** constituye un tipo específico de fascitis necrotizante de localización escrotal y perineal, producida por una infección polimicrobiana mixta (aerobios y anaerobios). La neutropenia y los tumores son factores de riesgo para su desarrollo, además de la diabetes. Es más frecuente en varones.

La **gangrena sinérgica bacteriana progresiva** (de Meleney) es similar a la fascitis necrotizante. Comienza como una lesión eritematosa que termina ulcerándose y afectando a todo el espesor de la piel del tórax o abdomen. Suele deberse a la asociación de cocos grampositivos anaerobios (integrantes de la flora saprofita cutánea) y *Staphylococcus aureus*. Habitualmente aparece como complicación de una herida quirúrgica o en torno al estoma de ileostomías o colostomías.



Figura 9.1. Fascitis necrotizante por *Streptococcus pyogenes*.

9.3. Gangrena gaseosa

Se produce habitualmente por *Clostridium perfringens* (80-90% de los casos), *C. septicum* o *C. histolyticum*. Por este motivo, a esta entidad también se la denomina “gangrena clostridial”.

Las bacterias del género *Clostridium* son bacilos grampositivos anaerobios, encapsulados y esporulados. Suele existir un antecedente traumático evidente (heridas sucias y penetrantes con lesión vascular), típicamente en las infecciones por *C. perfringens*. Sin embargo, en pacientes neutropénicos, con neoplasias gastrointestinales, diverticulosis o radioterapia abdominal, *C. septicum* puede producir, por translocación bacteriana, una gangrena espontánea sin antecedente traumático (Figura 9.2).



Figura 9.2. Gangrena gaseosa por *Clostridium septicum* en un paciente con carcinoma de colon.

Es característico el intenso dolor, generalmente desproporcionado a la apariencia de la herida. La infección, con frecuencia, queda localizada en el músculo (mionecrosis). Suele existir edema y exudación de la herida, con aparición de gas y crepitación en fases tardías. La progresión de la infección se acompaña de afectación sistémica en forma de *shock* y fracaso multiorgánico, si bien característicamente no suele acompañarse de fiebre elevada.

Recorda

- La gangrena gaseosa por *Clostridium perfringens* tiene habitualmente una puerta de entrada externa (traumatismo), mientras que la causada por *C. septicum* suele aparecer de forma espontánea por traslocación bacteriana en pacientes con neoplasias del tubo digestivo.

Clostridium perfringens posee una toxina hemolítica que explica las crisis hemolíticas que pueden acompañar a las sepsis clostridiales. El tratamiento requiere desbridamiento quirúrgico y antibioterapia con penicilina G asociada a clindamicina o linezolid. Tigeciclina y daptomicina son alternativas válidas. Al ser un cuadro producido por bacterias anaerobias, la terapia hiperbárica con administración de oxígeno a altas concentraciones puede ser complementaria al tratamiento antibiótico.

Recorda

- La presencia de hemólisis intravascular intensa en un paciente con *shock séptico* sugiere infección por *Clostridium perfringens*.

La **Tabla 9.3** recoge, a modo de resumen, las diversas formas clínicas de las infecciones de partes blandas.

ENTIDAD	LOCALIZACIÓN	MICROORGANISMOS	MANIFESTACIONES CLÍNICAS
Celulitis	Tejido celular subcutáneo	Variables (<i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> , <i>Aeromonas hydrophila</i> , <i>Vibrio vulnificus</i>)	Signos inflamatorios locales con poca afectación sistémica
Fascitis necrotizante	Fascia muscular con rápida extensión siguiendo planos musculares y afectación tardía de planos cutáneos	<i>Streptococcus pyogenes</i> (más habitual), flora mixta	Disociación clínica (dolor desproporcionado con exploración física normal), flictenas de contenido hemorrágico, <i>shock séptico</i>
Gangrena de Fournier	Región perineal y escrotal	Flora mixta (aerobios y anaerobios)	Forma específica de fascitis necrotizante. Típica de pacientes diabéticos o neutropénicos
Gangrena sinérgica bacteriana progresiva	Pared torácica y abdominal	Flora mixta cutánea (<i>S. aureus</i> y cocos grampositivos anaerobios)	Forma específica de fascitis necrotizante. Típica de pacientes diabéticos como complicación de una herida quirúrgica
Gangrena gaseosa	Músculo (mionecrosis)	<i>Clostridium perfringens</i> (herida traumática), <i>C. septicum</i> (formas espontáneas en pacientes con neoplasias de tracto digestivo)	Dolor desproporcionado, exudación y edema, crepitación de forma tardía, <i>shock séptico</i> (sin fiebre), hemólisis

Tabla 9.3. Resumen de las distintas formas clínicas de las infecciones de partes blandas.

9.4. Infecciones por mordeduras y arañazos de animales

El contacto directo con animales puede provocar infecciones. Se recogen las siguientes:

- La **mordedura de perro** suele ser la causa más frecuente entre las mordeduras de animales, y las extremidades superiores la localización más habitual, afectando con más frecuencia a los niños. Hay que tener en cuenta que solo una pequeña parte de las heridas por mordedura se asocian a infección.

Los principales agentes responsables son *Pasteurella multocida*, *S. aureus*, estreptococos, *Eikenella corrodens* y *Capnocytophaga canimorsus*.

- Pasteurella multocida* (cocobacilo gramnegativo nutricionalmente exigente) es uno de los principales microorganismos responsables de mordeduras y arañazos de animales.

Característicamente cursa con celulitis alrededor de la herida, y en pacientes cirróticos puede producir bacteriemia. Más excepcionalmente ocasiona artritis e infecciones respiratorias. El tratamiento de elección es amoxicilina-ácido clavulánico.

- Capnocytophaga canimorsus* es un bacilo gramnegativo microaerófilo saprofita de la cavidad oral de los perros, que puede producir sepsis, coagulación intravascular diseminada y meningitis tras su mordedura en esplenectomizados y cirróticos ("sepsis tras mordedura de perro").

Característicamente no produce celulitis (a diferencia de *Pasteurella*), y se trata igualmente con amoxicilina-ácido clavulánico.

En líneas generales, el tratamiento de las heridas por mordedura de animales comprende la irrigación copiosa y desbridamiento de la lesión. Los antibióticos deben utilizarse en heridas de más de 12 horas de evolución y en aquellas localizadas en las manos o la cara. Amoxicilina-ácido clavulánico cubre la mayoría de patógenos posibles, en tanto que moxifloxacino constituye una opción apropiada en alérgicos. Debe valorarse la indicación de profilaxis contra el tétanos y la rabia.

Recuerda

- Pasteurella multocida* produce típicamente celulitis en el punto de la mordedura y, muy excepcionalmente, manifestaciones sistémicas. *Capnocytophaga canimorsus* puede producir cuadros de sepsis y meningitis en pacientes esplenectomizados y cirróticos, pero sin celulitis franca en la puerta de entrada.

- La **fiebre por mordedura de rata** está producida por *Streptobacillus moniliformis* (actualmente denominado *Actinobacillus muris*) y *Spirillum minus*, bacilos gramnegativos que forman parte de la flora saprofita de la cavidad oral de los roedores. En ambos casos, la infección puede manifestarse tras la resolución de la herida.
- Streptobacillus moniliformis* suele producir fiebre, artritis y exantema que, característicamente, afecta a palmas y plantas (la sífilis secundaria y la fiebre botonosa mediterránea constituyen otros ejemplos de exantema de etiología infecciosa con afectación palmoplantar).
- Spirillum minus*, por su parte, no suele cursar con exantema ni afectación articular. Es más frecuente en Japón y el Sudeste Asiático (fiebre *sodoku*). Ambos responden al tratamiento con penicilina G.

Recuerda

- El diagnóstico diferencial del exantema con afectación de palmas y plantas de causa infecciosa incluye la sífilis secundaria, la fiebre botonosa mediterránea y la fiebre por mordedura de rata.

- La **enfermedad por arañazo de gato** suele estar causada por *Bartonella henselae* y *B. quintana*, si bien *B. clarridgeiae* y *Afipia felis* son responsables de una minoría de casos.

Es más frecuente en niños y suele producir una lesión papulocostrosa con una linfadenopatía regional acompañante que se resuelve de forma espontánea al cabo de 3-6 semanas.

Histológicamente cursa con una inflamación granulomatosa, y la identificación de los microorganismos se realiza mediante la tinción argéntica de Warthin-Starry (también útil en el diagnóstico histológico de la angiomatosis bacilar).

Recuerda

- Bartonella henselae* también puede ocasionar en pacientes inmunodeprimidos (infección VIH) unas lesiones de proliferación vascular denominadas angiomatosis bacilar, que cuando afectan al sistema reticuloendotelial (hígado y bazo) se conocen como peliosis hepática. Ambos cuadros requieren tratamiento antibiótico, preferentemente con un macrólido de forma prolongada.

La localización más frecuente son las manos y en muchas ocasiones constituye un cuadro autolimitado que no requiere tratamiento antibiótico, si bien se puede recurrir a ciclos cortos con un macrólido o doxiciclina (Tabla 9.4).

CELULITIS TRAS MORDEDURA DE PERRO O GATO	<i>Pasteurella multocida</i> <i>Staphylococcus aureus</i>
SEPSIS TRAS MORDEDURA DE PERRO	<i>Capnocytophaga canimorsus</i>
FIEBRE POR MORDEDURA DE RATA	<i>Actinobacillus muris</i> (antes denominado <i>Streptobacillus moniliformis</i>) <i>Spirillum minus</i>
ENFERMEDAD POR ARAÑAZO DE GATO	<i>Bartonella henselae</i> <i>Afipia felis</i>
CELULITIS TRAS MORDEDURA HUMANA	<i>Eikenella corrodens</i>

Tabla 9.4. Cuadros producidos por la mordedura de animales.

9.5. Infecciones por mordedura humana

Suelen ser infecciones polimicrobianas con implicación de flora anaerobia de la cavidad oral, *Staphylococcus aureus*, bacterias del grupo HACEK (bacilos gramnegativos microaerófilos de la cavidad oral entre las que se incluyen *Eikenella corrodens*) y estreptococos. Las manos, la cara y el cuello son las localizaciones más frecuentes. En ocasiones se complican con osteomielitis o artritis.



Para el tratamiento de estas infecciones se puede utilizar amoxicilina-ácido clavulánico ► MIR 14-15, 222, clindamicina o moxifloxacino en alérgicos a β -lactámicos. *Eikenella corrodens* suele ser responsable de la denominada infección de la herida “en puño cerrado”, que se produce en el dorso de la

mano y se puede diseminar a través de las vainas de los tendones de los músculos extensores. Esta infección se produce en el sujeto que inflige un puñetazo a otro en la cara y se clava los dientes incisivos de su contrin-
cante en el dorso de la mano.

Casos clínicos

Una paciente de 44 años, sometida a mastectomía izquierda con vaciamiento ganglionar, presenta 8 meses después de la intervención un cuadro febril con celulitis extensa en brazo izquierdo, que se resuelve con tratamiento antibiótico. Seis meses más tarde, acude de nuevo por un cuadro similar. ¿Cuál es el agente etiológico más probable?

- 1) *Staphylococcus epidermidis*.
- 2) *Streptococcus agalactiae*.
- 3) *Corynebacterium hemolyticum*.
- 4) *Streptococcus pyogenes*.

RC: 4

Un empleado del servicio municipal de limpieza, esplenectomizado en la infancia tras un accidente de tráfico, refiere haber sufrido una mordedura accidental por una rata. A las 24 horas comienza con fiebre, escalofríos y un exantema eritematoso que se extiende hasta palmas y plantas. Señalar la combinación correcta:

- 1) *Streptobacillus moniliformis*. Penicilina G.
- 2) *Pasteurella multocida*. Amoxicilina-ácido clavulánico.
- 3) *Bartonella henselae*. Eritromicina.
- 4) *Capnocytophaga canimorsus*. Amoxicilina-ácido clavulánico.

RC: 1



Infecciones del sistema nervioso

Orientación MIR

Es un tema muy importante, pues en casi todas las convocatorias hay preguntas. De las meningitis se deben dominar todos sus aspectos: etiología (según el perfil del paciente y las características del LCR), clínica (con especial atención a la meningitis por *Listeria* y a la tuberculosa), diagnóstico y tratamiento. Respecto a la encefalitis, es recomendable centrarse en la de etiología herpética.

Preguntas MIR

- | | | |
|--|------------------------------------|----------------------------------|
| ▶ MIR 23-24, 93 | ▶ MIR 19-20, 109; MIR 19-20, 170 | ▶ MIR 15-16, 101; MIR 15-16, 105 |
| ▶ MIR 22-23, 167 | ▶ MIR 18-19, 59; MIR 18-19, 128-PD | ▶ MIR 14-15, 174; MIR 14-15, 221 |
| ▶ MIR 20-21, 93; MIR 20-21, 100-NR; MIR 20-21, 125 | ▶ MIR 16-17, 105-OR | ▶ MIR 12-13, 116 |

Conceptos clave

- El resultado de la tinción de Gram urgente del LCR puede aportar información relevante respecto a la etiología del cuadro:
 - Cocos grampositivos en cadenas cortas (habitualmente diplococos): *Streptococcus pneumoniae*.
 - Diplococos gramnegativos en forma de "grano de café": *Neisseria meningitidis*.
 - Bacilos grampositivos: *Listeria monocytogenes*.
 - Bacilos gramnegativos: enterobacterias (sospechar síndrome de hiperinfestación por *Strongyloides stercoralis*).
- El tratamiento de una meningitis bacteriana es una urgencia médica. Por ese motivo se debe administrar antibioterapia empírica y, si estuvieran indicados, esteroides, de forma previa a cualquier procedimiento diagnóstico. Antes de la punción lumbar es obligado realizar un examen de fondo de ojo para descartar la presencia de signos de hipertensión intracraneal. En algunos casos, además, se debe realizar una TC craneal urgente.
- El tratamiento empírico de una meningitis aguda en un niño, un adolescente o un adulto debe incluir una cefalosporina de 3.ª generación (para cubrir neumococo y meningococo) y vancomicina (ante la posibilidad de que la cepa de neumococo sea resistente a cefalosporinas). En caso de factores de riesgo para *Listeria* o de clínica de romboencefalitis es preciso asociar ampicilina.
- La causa más frecuente de meningitis linfocitaria es viral, en particular enterovirus. Otras causas de meningitis viral incluyen el VHS-2, el virus de la coriomeningitis linfocitaria y algunos arbovirus.
- La causa más habitual de encefalitis es el virus herpes simple (VHS-1), cuyo diagnóstico se realiza mediante PCR en el LCR. Ante una sospecha de encefalitis viral se debe iniciar aciclovir por vía parenteral de forma empírica.

10.1. Meningitis

Concepto

La inflamación de las cubiertas meníngeas blandas (piamadre y aracnoides) se identifica por la presencia de leucocitos en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Las meningitis pueden ser de etiología infecciosa o no infecciosa (por ejemplo, química, postradioterapia o neoplásica).

Entre las de etiología infecciosa se distinguen las meningitis de origen viral (las más frecuentes en términos globales), bacteriano y fúngico. Existe un pequeño porcentaje de meningitis de naturaleza parasitaria, generalmente correspondiente a las denominadas amebas de vida libre (*Naegleria*, *Acanthamoeba* y *Balamuthia*) y a ciertos nematodos circunscritos al Sudeste Asiático (*Angiostrongylus cantonensis*).

El término "meningitis aséptica" es un concepto equívoco que se aplica a aquellas meningitis, habitualmente linfocitarias, en las que los estudios microbiológicos habituales no revelan una etiología infecciosa aparente; sin embargo, mediante técnicas de biología molecular se puede demostrar que, en la mayor parte de los casos, son de origen vírico. Dentro de las meningitis virales, las más frecuentes son las producidas por enterovirus (su incidencia aumenta durante el período estival).

Recomenda

- La primoinfección por VIH puede cursar con meningitis linfocitaria. Dentro de las formas herpéticas, el VHS-2 está relacionado con meningitis (con más frecuencia, durante el primer episodio de herpes genital), mientras que el VHS-1 es la causa más frecuente de encefalitis.

Otros agentes implicados en las meningitis virales son el VHS-2 (casi siempre asociado a herpes genital primario), VIH (la meningoencefalitis puede formar parte del síndrome retroviral agudo), virus de la parotiditis, virus de la coriomeningitis linfocitaria (zoonosis transmitida por la inhalación de excrementos de roedores) o ciertos arbovirus con neurotropismo (virus del Nilo occidental, virus de la encefalitis japonesa o virus Toscana, entre otros). El VHS-2 se ha asociado a casos de meningitis linfocitaria recurrente (meningitis de Mollaret).

Etiología

La etiología de las meningitis bacterianas depende de la edad y de los factores de riesgo del paciente.

- En los recién nacidos (menores de 3 meses), la mayoría de los casos de meningitis están causados por estreptococo β -hemolítico del grupo B (*Streptococcus agalactiae*) y bacilos gramnegativos, particularmente *Escherichia coli* (que se asocian a una mayor mortalidad); en esta situación de inmadurez puede estar igualmente implicada *Listeria monocytogenes*.
- Entre el tercer mes y los 20 años los agentes más frecuentes son el meningococo y en menor medida el neumococo. *Haemophilus influenzae* tipo b puede aparecer antes de los 5 años, pero es cada vez más excepcional gracias a la generalización de la vacunación. En niños con un foco séptico en el área ORL es especialmente frecuente el neumococo.
- En adultos mayores de 20 años, la causa más frecuente es *Streptococcus pneumoniae*, seguido por *Neisseria meningitidis*.

Listeria monocytogenes se ha de tener en cuenta como posibilidad etiológica en pacientes mayores de 50-55 años, embarazadas (puede producir muerte fetal) y púerperas, pacientes con algún grado de inmunodepresión celular (corticoterapia prolongada, agentes anti-TNF- α , infección VIH, receptores de un trasplante de órgano sólido o enfermedad de Hodgkin), diabetes, alcoholismo ► MIR 20-21, 93, situaciones con sobrecarga de hierro, y siempre que en el LCR se objetiven bacilos grampositivos o el cuadro clínico curse con romboencefalitis (encefalitis del tronco cerebral) ► MIR 18-19, 59.

La infección se adquiere habitualmente por vía digestiva, a través de alimentos contaminados con *Listeria*, aunque de forma ocasional se puede aislar en las heces de personas sanas. La mortalidad de las meningitis por *Streptococcus pneumoniae* y por *Listeria* (alrededor del 30% en ambos casos) es mayor que en las meningocócicas (Tabla 10.1).

GRUPOS DE EDAD	
Menores de 3 meses	<i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Enterobacterias</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
Entre 3 meses y 5 años	<i>Neisseria meningitidis</i> <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b
Entre 5 y 20 años	<i>Neisseria meningitidis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Entre 20 y 55 años	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Neisseria meningitidis</i>
Mayores de 55 años	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Enterobacterias</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
SITUACIONES ESPECÍFICAS	
Embarazo, puerperio, alcoholismo, neoplasias, inmunosupresión celular (trasplante de órgano sólido, corticoterapia prolongada, VIH)	<i>Listeria monocytogenes</i>
Intervención neuroquirúrgica previa, TCE abierto	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Derivación de LCR, instrumentación del SNC	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
Fractura de la base del cráneo, fístula de LCR	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i>
Endocarditis infecciosa	<i>Staphylococcus aureus</i>
Déficit de complejo de ataque a membrana del sistema del complemento (C5b-C9)	<i>Neisseria meningitidis</i>
Hiperinfestación por <i>Strongyloides stercoralis</i>	Enterobacterias
Inmunodepresión celular (VIH)	<i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i>

Tabla 10.1. Etiología de la meningitis (excluyendo las de naturaleza vírica).

Recomenda

- Se debe considerar la posibilidad de meningitis por *Listeria* en recién nacidos y en adultos con algún grado de inmunodepresión: pacientes de edad avanzada, diabéticos, alcohólicos o situaciones con inmunodepresión celular franca.

El meningococo es la causa más frecuente en caso de epidemias. Afecta principalmente a niños y adultos jóvenes (internados o acuartelamientos). Cinco serogrupos (A, B, C, W135 e Y) son responsables de más del 90% de los casos de enfermedad meningocócica.



El serogrupo A es el más frecuente en América del Norte, Australia y en el llamado "cinturón africano de la meningitis" (África Subsahariana y Península Arábiga). El serogrupo B predomina en Europa; el serogrupo C es más relevante en América del Sur (aunque está aumentando en España), en tanto que el serogrupo Y es típico de pacientes de edad avanzada con enfermedades crónicas subyacentes.

El déficit de los factores finales del sistema de complemento (C5b-C9) es un factor predisponente para la infección por meningococo, aunque en este grupo las infecciones son paradójicamente menos graves que en la población general, dada la menor intensidad de la respuesta inmunitaria e inflamatoria.

También se describen cuadros de meningococemia crónica, con fiebre episódica, erupción cutánea y artralgias que, en ocasiones, puede progresar a meningitis aguda o a una sepsis fulminante (particularmente en pacientes que reciben corticoides de forma concomitante).

En España el serogrupo más frecuente es el B, que se relaciona con la enfermedad endémica (en forma de casos esporádicos o pequeños brotes), mientras que los serogrupos A y C son los que con más frecuencia causan epidemias.

El neumococo es la causa más frecuente de meningitis secundaria a fístula de LCR (por fractura de la base del cráneo) y de meningitis recurrente. Los sujetos esplenectomizados, con hipogammaglobulinemia o alcohólicos, presentan una susceptibilidad especial (en estos últimos la meningitis neumocócica puede asociarse a neumonía y endocarditis en la denominada "tríada de Austrian").

Staphylococcus aureus es una etiología a tener en cuenta en pacientes con meningitis secundaria a endocarditis, adquisición nosocomial, neurocirugía y traumatismo craneoencefálico (en estos casos también se debe considerar *Pseudomonas aeruginosa*).

Staphylococcus epidermidis es la etiología más frecuente en portadores de catéter de derivación de LCR, que, en ocasiones, resulta poco expresiva desde un punto de vista clínico.

La meningitis por enterobacterias puede aparecer en el transcurso de un síndrome de hiperinfestación por *Strongyloides stercoralis*. La meningitis tuberculosa y, dentro de las fúngicas, la criptocócica, son etiologías a tener en cuenta en sujetos con alteración de la inmunidad celular.

Clínica

Las meningitis virales cursan habitualmente en forma de fiebre de bajo grado y cefalea, con escasa rigidez de nuca.

Las meningitis bacterianas, por el contrario, son cuadros más explosivos y recortados en el tiempo, con fiebre elevada, cefalea intensa, rigidez de nuca marcada, signos de irritación meníngea (Kernig y Brudzinski), náuseas y vómitos, diaforesis y postración.

En ocasiones se puede complicar con afectación de pares craneales (IV, VI y VII), confusión o convulsiones. Cuando las lesiones son extensas en niños, la hipoacusia y la epilepsia son secuelas neurológicas habituales. En caso de meningococemia diseminada puede aparecer un exantema maculoeritematoso diseminado, en ocasiones hemorrágico, así como una insuficiencia suprarrenal aguda por necrosis hemorrágica de la glándula (síndrome de Waterhouse-Friderichsen).

Hay que recordar que la ausencia de fiebre o de signos meníngeos no excluye la posibilidad de meningitis (particularmente en personas de avanzada edad o inmunodeprimidos). Por otra parte, la tríada clásica de la meningitis bacteriana (fiebre, obnubilación y signos de rigidez de nuca) se presenta de forma completa en solo la tercera parte de los casos.

Diagnóstico

Se realiza mediante el análisis citológico, bioquímico y microbiológico del LCR. Las características de este se resumen en la **Tabla 10.2**.

Recuerda

- Antes de realizar una punción lumbar se debe descartar la presencia de edema cerebral difuso o de una lesión ocupante de espacio con efecto masa (constituyen contraindicaciones absolutas para dicho procedimiento). Para ello hay que realizar un examen de fondo de ojo y, en ciertas ocasiones, una TC craneal.

CARACTERÍSTICAS DEL LCR	NORMAL	MENINGITIS AGUDA PURULENTE	MENINGITIS SUBAGUDA O CRÓNICA	MENINGITIS LINFOCITARIA O ASÉPTICA
Presión de apertura	8-18 cm H ₂ O	Elevada	Elevada (muy elevada en las formas criptocócicas)	Normal o elevada
Aspecto	Claro	Purulento	Claro o turbio	Claro
Recuento celular	0-5 céls/mm ³	1.000-100.000 céls/mm ³	100-1.000 céls/mm ³	5-100 céls/mm ³
Celularidad predominante	Mononuclear	Polimorfonuclear	Mononuclear	Mononuclear
Glucorraquia	60-80% de la glucemia	< 60% de la glucemia	< 25% de la glucemia	Habitualmente normal
Proteinorraquia	40-50 mg/dL	> 100 mg/dL	50-300 mg/dL	< 100 mg/dL
Etiologías infecciosas	-	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. meningitidis</i> , enterobacterias, <i>L. monocytogenes</i> (30% de los casos)	Tuberculosis (predominio de PMN en fases muy precoces), <i>C. neoformans</i> , <i>L. monocytogenes</i> (70% de los casos), <i>Brucella</i> , neurosífilis	Virus (presencia de hematíes en las formas herpéticas), <i>Leptospira</i> , parásitos (presencia de eosinófilos)
Etiologías no infecciosas	-	Enfermedad de Beçhet, meningitis química	Carcinomatosis meníngea, neurosarcoidosis	Encefalomiелitis postinfecciosas, enfermedades desmielinizantes

Tabla 10.2. Características diferenciales del LCR en las infecciones del sistema nervioso central.

Se han establecido unos criterios clínicos en presencia de los cuales es obligado realizar una TC craneal (incluso con un examen de fondo de ojo normal) antes de la punción lumbar: déficits neurológicos focales, crisis comiciales recientes, disminución del nivel de consciencia (GCS < 10), pacientes con inmunodepresión grave (p. ej., receptores de trasplante o infección por VIH) o sospecha de un foco parameningeo (**Figura 10.1**).

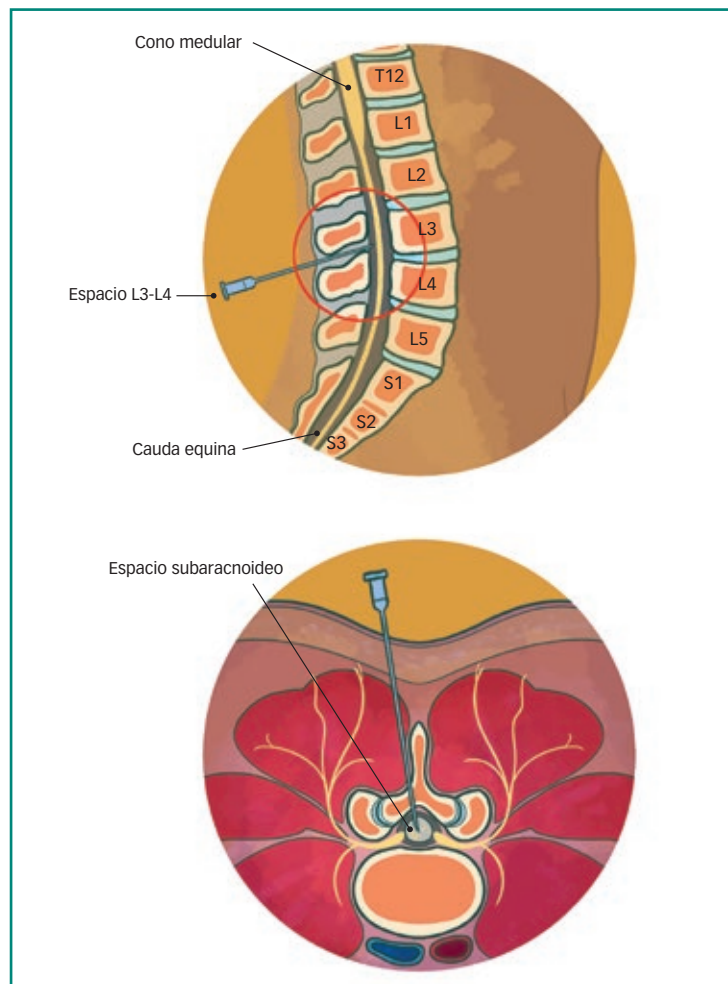


Figura 10.1. Técnica empleada en la punción lumbar.

El análisis bioquímico del LCR permitirá establecer tres patrones:

- En el caso de **meningitis linfocitarias o asépticas**, lo característico es la presencia de moderado número de células (< 1.000/mm³) con predominio de linfocitos (aunque pueden ser PMN durante las primeras 24 horas), glucorraquia normal, y proteinorraquia normal o discretamente aumentada **MIR 15-16, 101; MIR 12-13, 116**.

Las técnicas de PCR son fundamentales para el diagnóstico etiológico de las meningitis virales.

- En las **meningitis agudas purulentas** predominan los PMN, la glucorraquia está disminuida (por debajo del 60% de la glucemia simultánea) y la proteinorraquia elevada.

La tinción de Gram y el cultivo de LCR ayudan a la filiación etiológica. En los casos que han recibido tratamiento antibiótico previo y la tinción de Gram y el cultivo del LCR son negativos, la prueba de aglutinación de partículas de látex para la detección de antígenos (*S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae* tipo b, estreptococos del grupo B) y las técnicas de PCR pueden ayudar al diagnóstico.

La presencia de un ácido láctico elevado en el LCR es útil para diferenciar las meningitis bacterianas respecto a las de otras etiologías.

Los niveles elevados de proteína C reactiva o de procalcitonina en sangre periférica orientan hacia la etiología bacteriana del cuadro.

Por otra parte, ante una meningitis con datos confusos acerca de la posible etiología bacteriana o viral, unos valores de procalcitonina o proteína C reactiva normales presentan un elevado valor predictivo negativo para meningitis bacteriana, por lo que apoyaría la opción de vigilar la evolución sin tratamiento antibiótico (**Figura 10.2**).

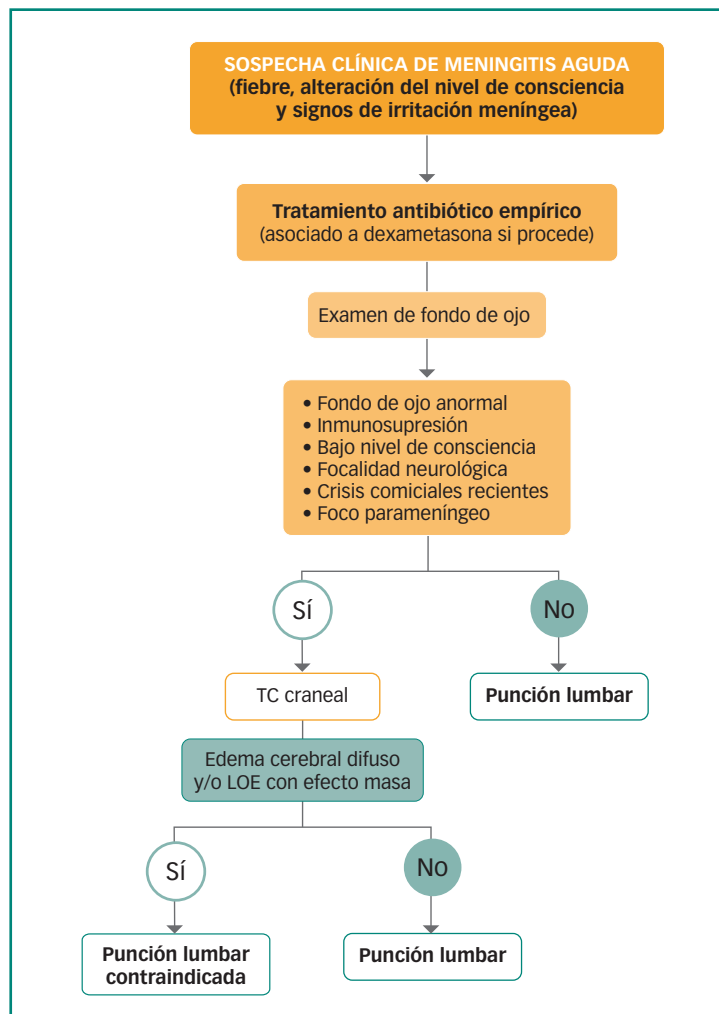


Figura 10.2. Abordaje diagnóstico y terapéutico ante una sospecha de meningitis aguda.

Recomenda

- En la meningitis tuberculosa la baciloscopia del LCR es frecuentemente negativa (debido a la escasa concentración de bacilos en el espacio subaracnoideo).

- Por último, las denominadas **meningitis subagudas o crónicas** se caracterizan por un LCR con aumento de células de predominio linfocítico, glucorraquia muy disminuida (en el caso de la meningitis tuberculosa, con frecuencia es menor del 25% de la glucemia simultánea) y proteinorraquia notablemente elevada.

En este grupo se incluye la meningitis tuberculosa, la criptocócica, la carcinomatosis meníngea **MIR 19-20, 170** y la producida por algunas bacterias como *Brucella* o *Treponema pallidum*.



Recorda

- La meningitis criptocócica cursa con una marcada elevación de la presión de apertura en la punción lumbar debido al bloqueo de la reabsorción del LCR en las granulaciones aracnoideas.

Tratamiento

Hay que destacar que la meningitis aguda bacteriana es una urgencia médica potencialmente mortal en cuestión de horas, de modo que la simple sospecha clínica es razón suficiente para iniciar un tratamiento empírico inmediato por poco tiempo que se pueda demorar la realización de la punción lumbar o la TC ▶ MIR 15-16, 105 (Tabla 10.3).

Las meningitis víricas se tratan de forma sintomática (exceptuando las herpéticas, en las que se debe administrar aciclovir a dosis elevadas por vía parenteral).

ESCENARIO CLÍNICO	TRATAMIENTO EMPÍRICO RECOMENDADO
Meningitis neonatal	Ampicilina más cefotaxima (primera elección), ampicilina más gentamicina
Meningitis en niño, adolescente o adulto sin otros factores de riesgo	Cefalosporina de 3.ª generación (ceftriaxona o cefotaxima) más vancomicina
Meningitis en paciente mayor de 50-55 años, con inmunodepresión celular o signos de romboencefalitis	Cefalosporina de 3.ª generación (ceftriaxona o cefotaxima) más vancomicina más ampicilina
Meningitis tras TCE abierto o intervención neuroquirúrgica	Cefalosporina con actividad anti- <i>Pseudomonas</i> (cefepime) o meropenem más linezolid o vancomicina
Meningitis en portador de derivación de LCR	Vancomicina o linezolid y retirada del dispositivo infectado

Tabla 10.3. Tratamiento antibiótico empírico de la meningitis aguda.

El tratamiento empírico de las meningitis bacterianas dependerá de la etiología que se sospeche según la edad y los factores de riesgo expuestos previamente:

- En el recién nacido se debe asociar ampicilina (que cubrirá *Listeria*) y gentamicina, o cefotaxima y ampicilina.
- En niños mayores y en adultos, el tratamiento inicial debe hacerse con una cefalosporina de 3.ª generación (cefotaxima o ceftriaxona), debido a que hasta el 20% de las cepas de *S. pneumoniae* en nuestro medio son resistentes a la penicilina G por alteraciones en las PBP 1a, 2b y 2x ▶ MIR 20-21, 125.
- En las zonas donde la prevalencia de *S. pneumoniae* resistente a cefalosporinas de 3.ª generación sea, además, relativamente elevada, como España (aproximadamente el 2-3% de las cepas son resistentes), se debe añadir al tratamiento empírico vancomicina ▶ MIR 22-23, 167. Si existe la posibilidad de que *Listeria* esté implicada, se debe asociar ampicilina de forma empírica, ya que las cefalosporinas carecen de actividad frente a este microorganismo ▶ MIR 20-21, 93; MIR 19-20, 109; MIR 14-15, 221.

- En pacientes con una intervención neuroquirúrgica reciente o con traumatismo craneoencefálico, se debe iniciar tratamiento empírico con una cefalosporina con actividad frente a *Pseudomonas* o meropenem, asociados a vancomicina o linezolid.

Se ha demostrado, tanto en pacientes pediátricos como en adultos con meningitis bacteriana, que la administración de esteroides (dexametasona) de forma simultánea a la primera dosis de antibiótico (o unos pocos minutos antes) disminuye el riesgo de complicaciones neurológicas (particularmente hipoacusia) ▶ MIR 14-15, 174 y la mortalidad en la meningitis aguda. Dicho tratamiento adyuvante debe mantenerse durante los 4-5 primeros días.

Sin embargo, este efecto beneficioso parece circunscribirse a los cuadros producidos por *S. pneumoniae* y *H. influenzae*. Por ese motivo, y aunque no hay consenso al respecto, en general se recomienda la suspensión de los esteroides si se demuestra mediante cultivo de LCR u otra técnica microbiológica la implicación de otros microorganismos (por ejemplo, en caso de meningitis meningocócica).

Recorda

- El uso de dexametasona como tratamiento adyuvante de la meningitis aguda no está indicado en pacientes inmunodeprimidos ni en las meningitis postraumáticas o posquirúrgicas.

Profilaxis

El calendario vacunal vigente en España incluye las vacunas frente al meningococo de los serogrupos ACW135Y y frente al serogrupo B, frente al neumococo y frente al *Haemophilus* tipo b.

La quimioprofilaxis de la meningitis meningocócica se debe indicar en los contactos íntimos (familia y personas expuestas a secreciones orofaríngeas, como pueden ser compañeros de dormitorio, compañeros habituales, personal sanitario que haya realizado reanimación "boca-a-boca", intubación endotraqueal o aspiración de secreciones respiratorias), y a compañeros de colegio. Se realiza con dosis única de ceftriaxona intramuscular, con rifampicina oral durante 2 días (en ambos casos, la dosis debe ser ajustada según la edad), o con ciprofloxacino o levofloxacino oral en dosis única.

Como alternativa, también se puede utilizar minociclina (tetraciclina) por vía oral durante 3 días. Los niños y las embarazadas no deben recibir quinolonas ni tetraciclinas ▶ MIR 23-24, 93.

Se aconseja también la vacunación de aquellas personas a las que se administra quimioprofilaxis antibiótica.

Recorda

- La vacuna antimeningocócica complementa, pero no sustituye, a la quimioprofilaxis antibiótica.

10.2. Encefalitis por virus herpes simple

Es la forma más frecuente de encefalitis de aparición esporádica (no asociada a brotes) en adultos inmunocompetentes. Recientemente se ha demostrado que muchos pacientes con encefalitis herpética presentan alteraciones genéticas en ciertos receptores involucrados en la inmunidad innata (TLR-3) que aumentarían la susceptibilidad a esta infección. Está producida por virus herpes simple tipo 1 (VHS-1) en adultos. En neonatos el VHS-2 puede causar encefalitis en el seno de una infección perinatal.

Clínicamente se manifiesta en forma de cefalea, fiebre y, característicamente, alteración del nivel de la consciencia en diferentes grados, desde estupor a coma profundo. En ocasiones se acompaña de focalidad neurológica o convulsiones (50% de los casos). La asociación de fiebre y focalidad del lóbulo temporal es muy sugerente de encefalitis herpética.

El diagnóstico inicialmente debe ser clínico con el fin de iniciar precozmente el tratamiento con aciclovir. En la TC o RMN cerebral se pueden encontrar hipodensidades bilaterales a nivel temporal (más o menos bilaterales), y el EEG puede mostrar alteraciones en dicho lóbulo. El LCR se caracteriza por el incremento de linfocitos y proteínas, con glucorraquia normal, así como la presencia de hematíes hasta en el 20% de los casos.

El diagnóstico se realiza mediante la demostración de ADN del virus herpes en el LCR mediante PCR; esta es una prueba cuyos resultados se obtienen tardíamente, por lo que, ante un cuadro clínico sugestivo, se debe iniciar el tratamiento empírico con aciclovir a dosis elevadas por vía intravenosa ► MIR 20-21, 100-NR. Para reducir el riesgo de nefrotoxicidad por depósito del aciclovir en el túbulo renal es recomendable forzar la diuresis mediante la administración de sueroterapia.

Recuerda

- La mayor parte de las meningitis víricas solo requieren tratamiento sintomático. Sin embargo, tanto la meningitis como la encefalitis herpéticas deben tratarse con aciclovir por vía parenteral a dosis elevadas.

Al margen de su elevada mortalidad y el riesgo de secuelas neurológicas permanentes, la encefalitis herpética puede desencadenar al cabo de varias semanas la aparición de cuadros de **encefalitis autoinmune** mediados por anticuerpos frente al receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA). Esta complicación cursa típicamente con síntomas neuropsiquiátricos (psicosis, alucinaciones, catatonía), crisis epilépticas, movimientos anormales (discinesias, coreoatetosis) y trastornos autonómicos.

10.3. Absceso cerebral

Se produce normalmente en el contexto de una infección por contigüidad desde el área ORL (sinusitis, otitis media, foco dentario), presencia de un foco distante mediante embolia séptica (endocarditis infecciosa, produciendo con mayor frecuencia abscesos múltiples, o fístulas arteriovenosas pulmonares), o bien por inoculación directa (tras un traumatismo craneoencefálico o una intervención neuroquirúrgica).

Los microorganismos más habituales son los estreptococos, aunque con frecuencia contienen una flora mixta que incluye anaerobios. Si es secundario a un foco ORL, la etiología típica es la flora saprofita de esas localizaciones (estreptococos del grupo viridans y anaerobios).

Si el origen fuese ótico deberían considerarse también bacilos gramnegativos, incluida *Pseudomonas* (particularmente en pacientes con otitis externa maligna) ► MIR 16-17, 105-ORL. Si es secundario a endocarditis, el agente más probable es *Staphylococcus aureus*.

En casos de TCE o herida quirúrgica deben considerarse *S. aureus* y *Pseudomonas* (Tabla 10.4).

MECANISMO ETIOPATOGÉNICO	MICROORGANISMO
Diseminación por contigüidad desde foco de infección en el área ORL	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , estreptococos del grupo viridans, anaerobios
Diseminación desde una otitis externa maligna	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Diseminación hematógena (endocarditis, fístulas arteriovenosas pulmonares, cardiopatías congénitas)	<i>Staphylococcus aureus</i> , estreptococos de la cavidad oral
Inoculación directa tras TCE o intervención neuroquirúrgica	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> (considerar la posibilidad de resistencia a la meticilina)

Tabla 10.4. Etiologías más frecuentes en el absceso cerebral.

Clínicamente, el absceso cerebral produce principalmente cefalea con características de organicidad (más del 80% de los casos). También puede ocasionar focalidad neurológica según su localización, convulsiones, alteración del nivel de consciencia y signos de hipertensión intracraneal. La fiebre, en cambio, aparece solo en la tercera parte de los casos. Salvo en caso de complicación (rotura al sistema ventricular con liberación del contenido purulento), no se acompaña de signos de irritación meníngea.

En la TC se visualiza una lesión redondeada con captación periférica de contraste en anillo, debido a la existencia de edema inflamatorio perilesional. La punción lumbar está contraindicada ante el riesgo de enclavamiento (Figura 10.3).

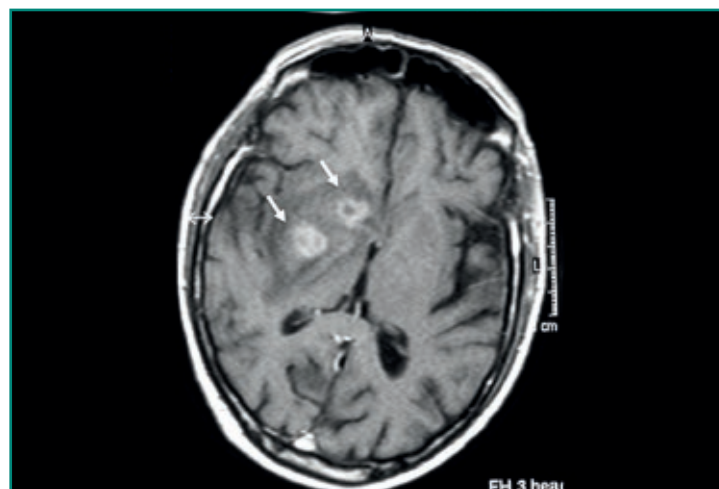


Figura 10.3. Absceso cerebral multifocal secundario a diseminación hematógena de una endocarditis (lesiones ocupantes de espacio con captación periférica de contraste y desplazamiento de estructuras vecinas).



En la RMN cerebral el absceso aparece como una cápsula delgada hiperintensa y un centro hipointenso en secuencias potenciadas en T1. En secuencias potenciadas en T2, por el contrario, se observa edema perilesional y centro hiperintensos en tanto que la cápsula es hipointensa. En las secuencias potenciadas en difusión el centro es hiperintenso (restricción a la difusión). Como se ha comentado en el caso de la TC, el edema perilesional se realiza igualmente en la RMN tras la administración de contraste paramagnético.

El tratamiento empírico depende de la etiología sospechada. En la mayoría de los pacientes, el tratamiento antibiótico debe acompañarse del drenaje quirúrgico. Si es secundario a un foco ORL, la pauta antibiótica puede ser con una cefalosporina de 3.ª generación y metronidazol (que es el anaeróbico que mejor atraviesa la barrera hematoencefálica). Si es secundario a TCE abierto o cirugía debe emplearse cefepima o meropenem asociados a vancomicina o linezolid (de elección por su mejor difusión a través de la barrera). Por el contrario, si la sospecha es de origen hematógeno, principalmente secundaria a endocarditis, debe añadirse cloxacilina y ceftriaxona al tratamiento empírico. En presencia de hallazgos de edema cerebral o riesgo de enclavamiento, deben asociarse corticoides que atraviesen la barrera hematoencefálica; la dexametasona suele ser de elección.

10.4. Tétanos

■ Etiopatogenia

Es producido por la exotoxina de *Clostridium tetani*, denominada tetanospasmina. *Clostridium tetani* es un bacilo grampositivo anaerobio, esporulado y ubicuo en la naturaleza. Puede infectar heridas sucias donde se produce *in situ* la toxina que, centrípetamente por vía axonal, alcanza la médula espinal, actuando como inhibidora de la liberación de GABA en la célula inhibidora internuncial.

El GABA es un neurotransmisor que fisiológicamente actúa inhibiendo la actividad de la motoneurona α . Por tanto, al inhibir la liberación de un inhibidor, la toxina tetánica da lugar a una hiperactivación de la neurona motora del asta anterior y del sistema nervioso autónomo, responsable del cuadro clínico de espasmos e hipertonía muscular (del que deriva el nombre del cuadro, tétanos).

■ Clínica

Comienza con un cuadro de cefalea, irritabilidad y rigidez muscular, tras un período de incubación de unas 2 semanas (muy variable y directamente proporcional a la distancia entre el punto de inoculación y el SNC). El período de estado se caracteriza por la presencia de trismo, risa sardónica, posición en opistótonos y espasmos que pueden afectar a las extremidades o a la musculatura respiratoria o laringea. Además, se acompaña de alteraciones vegetativas, como fiebre, diaforesis, taquicardia, hipertensión o hipotensión.

Cabe destacar que el nivel de consciencia se conserva en todo momento (la toxina actúa a nivel de la médula espinal). El cuadro evoluciona hacia la mejoría en 5-7 días. La mortalidad depende de las complicaciones que surjan, tales como dificultad ventilatoria o infecciones nosocomiales (sobre todo, neumonía).

■ Diagnóstico

Es clínico. En ocasiones se aísla la bacteria en la herida a partir de la que se ha iniciado el cuadro, pero no es confirmatorio porque no todas las cepas producen toxina.

■ Tratamiento

Se realiza a varios niveles. La herida responsable debe ser desbridada quirúrgicamente. Se debe administrar gammaglobulina antitetánica, metronidazol y asociar tratamiento de soporte: el paciente debe ingresar en una UCI, sin estímulos visuales ni auditivos, garantizando una adecuada ventilación e hidratación y tratando precozmente las complicaciones que vayan surgiendo, principalmente infecciosas.

Dado que la enfermedad tetánica no confiere inmunidad, el paciente debe realizar una vacunación completa; la primera dosis de toxoide debe administrarse de forma inmediata y en lugar separado al de la administración de la gammaglobulina.

■ Profilaxis

Se deben considerar como heridas potencialmente tetanigénicas las que presenten tejido desvitalizado extenso o las contaminadas con tierra o estiércol. La vacuna antitetánica se encuentra incluida en el calendario vacunal de España. La actitud a seguir depende del estado vacunal y de la naturaleza de la herida (Tabla 10.5).

TIPO DE PACIENTE	HERIDA LIMPIA	HERIDA POTENCIALMENTE TETAGÉNICA
Paciente no vacunado, con pauta de vacunación incompleta (menos de 3 dosis) o desconocida	Comenzar o completar la vacunación	Comenzar o completar la vacunación más inmunoglobulina antitetánica
Paciente con pauta de vacunación completa	Nueva dosis de vacuna de recuerdo (si hace más de 10 años desde la última)	Nueva dosis de vacuna de recuerdo (si hace más de 5 años desde la última) En pacientes inmunodeprimidos y UDVP, plantear la administración de inmunoglobulina antitetánica (debido a la menor eficacia vacunal)

Tabla 10.5. Profilaxis antitetánica posexposición.

10.5. Botulismo

■ Etiopatogenia

Lo produce por la toxina de *Clostridium botulinum*. Una vez en la sangre, la toxina se une a su receptor situado a nivel presináptico en las terminaciones nerviosas colinérgicas (placa motora), tras lo que penetra en la neurona y destruye el sistema de liberación de acetilcolina. Esto provoca el cuadro clínico de parálisis motora y midriasis que caracteriza al botulismo.

En el botulismo infantil se ingiere la bacteria con los alimentos (tradicionalmente con la miel) y la toxina se forma en el tubo digestivo.

En el caso de los adultos, ocasionalmente se puede adquirir la infección por contaminación de heridas, pero el cuadro típico es el de la ingesta de toxina preformada con los alimentos (alimentos enlatados o conservas caseras).

Existen ocho tipos de toxina botulínica, de los que los tipos A, B y E afectan al ser humano, siendo la A la causante de la enfermedad más grave. Las esporas de *C. botulinum* pueden emplearse (por inhalación) como agentes de bioterrorismo.

Recuerda

- La asociación de parálisis de pares craneales con pupilas midriáticas y reflejo fotomotor abolido, en ausencia de fiebre y de alteración de nivel de consciencia, es sugerente de botulismo.

Clínica

Puede comenzar con síntomas digestivos, seguidos de afectación neurológica que comienza por los nervios más cortos, inicialmente con parálisis de pares craneales altos (diplopía y midriasis), posteriormente pares bajos y finalmente músculos periféricos, de forma bilateral y simétrica. Al igual que el tétanos, no se acompaña de alteración de funciones corticales.

Otra particularidad del botulismo es la ausencia de fiebre. Así pues, uno de los signos guía sería midriasis fija bilateral en un paciente afebril con nivel de consciencia preservado.

Diagnóstico

El diagnóstico se ve dificultado por la ausencia de fiebre a pesar de ser un cuadro infeccioso, por lo que es muy importante indagar sobre el antecedente epidemiológico de consumo de determinados alimentos. El diagnóstico es fundamentalmente clínico. El aislamiento de la toxina en sangre, heces, herida o alimentos apoya la sospecha diagnóstica. El LCR es normal.

Tratamiento

Se emplea gammaglobulina antibotulínica, que solo neutraliza la toxina circulante, por lo que debe administrarse lo antes posible (en adultos, gammaglobulina de origen equino, y en niños, de origen humano). Al igual que en el tétanos, las medidas de sostén son fundamentales.

En caso de adquisición por alimentos se aconseja la aceleración del tránsito intestinal para disminuir la absorción y no administrar antibioterapia. En las formas asociadas a heridas debe realizarse desbridamiento y se recomienda la administración de antibióticos, preferentemente penicilina G. Por el contrario, los aminoglucósidos deberían evitarse, ya que podrían acelerar la clínica.

10.6. Rabia

Etiopatogenia

El virus de la rabia (ARN) pertenece al género *Lyssavirus*. La infección en el ser humano se produce tras la mordedura de un animal rabioso (perro, gato, alimañas, murciélago...).

El tiempo de incubación es muy variable, con una duración media de 1-3 meses. El virus se replica en las células musculares en el lugar de inoculación y, posteriormente, asciende por los nervios hasta alcanzar el SNC (principalmente ganglios de la base y tronco encefálico); a través de los nervios autónomos se extiende a numerosos tejidos. Los pacientes eliminan el virus por la saliva.

Clínica

Se divide en cuatro fases:

- Una fase prodrómica poco específica (fiebre, cefalea, mialgias, náuseas y vómitos).
- Una segunda fase de encefalitis aguda similar a la producida por otros virus (agitación, confusión, alucinaciones).
- Una tercera fase, con afectación del tronco del encéfalo, que da lugar a la clínica típica de la encefalitis rábica, con hipersalivación y disfagia (cuadro clásico de hidrofobia), diplopía, espasmo laríngeo, alteraciones autonómicas cardiovasculares.
- Una fase final en la que se produce el fallecimiento o, muy excepcionalmente, la recuperación.

Diagnóstico

Se realiza tomando como base la sospecha clínica. La detección del virus en saliva, la biopsia cutánea (el virus tiende a concentrarse en los folículos pilosos), el LCR, y actualmente las técnicas de PCR pueden orientar el cuadro.

La confirmación se obtiene normalmente en la autopsia, demostrando la presencia en el cerebro de unas estructuras eosinófilas características de esta enfermedad (cuerpos de Negri). La historia de la exposición también es importante para el diagnóstico.

En el caso de animales domésticos, deben aislarse durante 10 días para vigilar si desarrollan la enfermedad y, posteriormente, sacrificarlos y analizar su cerebro.

Tratamiento

Por desgracia, la evolución del cuadro suele ser uniformemente fatal. Se puede recurrir a la limpieza de la herida, medidas de soporte, gammaglobulina humana antirrábica y vacunación con 5 dosis. La profilaxis en personas expuestas se realiza mediante la administración de gammaglobulina humana antirrábica y 3 dosis de la vacuna **MIR 18-19, 128-PD**.



Infecciones de transmisión sexual

Orientación MIR

En casi todas las convocatorias hay alguna pregunta sobre este tema, especialmente centradas en la uretritis y en la sífilis (con particular atención a la interpretación de las distintas pruebas serológicas).

Preguntas MIR

- ▷ MIR 23-24, 171
- ▷ MIR 22-23, 166
- ▷ MIR 18-19, 105
- ▷ MIR 17-18, 114; MIR 17-18, 229
- ▷ MIR 16-17, 102
- ▷ MIR 15-16, 16; MIR 15-16, 232
- ▷ MIR 13-14, 110; MIR 13-14, 216

Conceptos clave

- ◉ La causa más frecuente de uretritis en nuestro medio es *Chlamydia trachomatis*.
- ◉ El diagnóstico de presunción de una uretritis gonocócica se puede establecer tras la visualización de diplococos gramnegativos dentro de las células inflamatorias en la secreción uretral. No obstante, siempre se debe realizar un cultivo con antibiograma para confirmar la sensibilidad al tratamiento antibiótico administrado.
- ◉ La uretritis por *Chlamydia trachomatis* se sospecha por la presencia de uretritis con células inflamatorias sin observarse bacterias en su interior, y su diagnóstico debe ser confirmado mediante técnicas de inmunofluorescencia o PCR.
- ◉ Ante el diagnóstico de infección gonocócica, se debe tratar empíricamente tanto este microorganismo como *C. trachomatis* (que con frecuencia causa coinfección y cuyo período de incubación es más prolongado que el del gonococo).
- ◉ Las pruebas de diagnóstico serológico de la sífilis pueden ser reagínicas (VDRL y RPR) o treponémicas (FTA y TPHA).
- ◉ Las pruebas treponémicas son cualitativas, son las primeras en positivizarse (incluso en la sífilis primaria) y pueden permanecer positivas toda la vida aunque se haya administrado tratamiento correcto (no sirven para monitorizar la respuesta al tratamiento).
- ◉ Las pruebas reagínicas son cuantitativas (1/16; 1/32; 1/64; 1/128...) y se positivizan más tardíamente que las no treponémicas. Son útiles para determinar la actividad de la infección y la respuesta al tratamiento, pues llegan a negativizarse tras el mismo. Son las pruebas que deben ser realizadas en el LCR para el diagnóstico de neurosífilis.
- ◉ Las pruebas reagínicas tienen más posibilidades de arrojar falsos positivos. La presencia de una prueba treponémica negativa simultánea permite confirmar el falso positivo de la reagínica.
- ◉ El período de latencia se define por la ausencia de cualquier manifestación clínica de sífilis en un sujeto que presenta tanto una prueba reagínica como una prueba treponémica positivas.

11.1. Infección gonocócica

■ Etiología

El gonococo (*Neisseria gonorrhoeae*) es un coco gramnegativo aerobio e inmóvil, oxidasa y catalasa positivo, con tendencia a agruparse en parejas en forma de "grano de café". Está recubierto de fimbrias o *pili* que le permiten adherirse a las células epiteliales y cuya desaparición por variabilidad de fase favorece su diseminación hematógena. Es un patógeno exclusivamente humano, que constituye una de las primeras causas de infección de transmisión sexual debido a que el 15-20% de las mujeres y el 5-10% de los varones infectados son portadores asintomáticos (Figura 11.1).

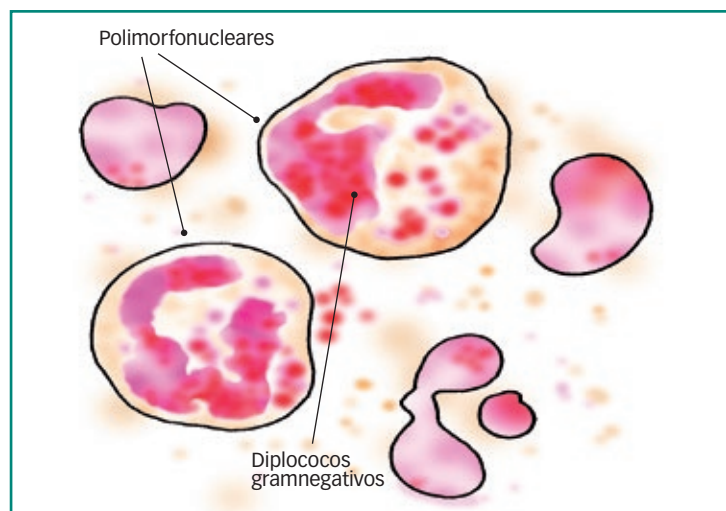


Figura 11.1. Infección por *Neisseria gonorrhoeae*: se observan los diplococos gramnegativos dentro de las células inflamatorias (polimorfonucleares) en el exudado uretral.

■ Clínica

En los varones, la infección gonocócica se manifiesta en forma de uretritis, que cursa con disuria y secreción uretral blanquecina escasa, más purulenta que la presente en otras uretritis, y de predominio matinal. La clínica comienza al cabo de 2-5 días tras la exposición. En varones también origina epididimitis, en tanto que en mujeres puede producir uretritis (síndrome miccional con urocultivo negativo) o cervicitis no complicada. En este caso, si la infección progresa, puede dar lugar a endometritis, salpingitis, enfermedad inflamatoria pélvica, abscesos anexiales o peritonitis, ya sea generalizada o de localización perihepática (síndrome de Fitz-Hugh-Curtis). La perihepatitis aparece habitualmente en el contexto de una enfermedad inflamatoria pélvica.

Recuerda

- El diagnóstico de uretritis gonocócica puede realizarse a partir de la visualización de diplococos gramnegativos dentro de las células inflamatorias. Los diplococos gramnegativos "libres" reflejan la presencia de flora saprofita, y su visión no es diagnóstica de infección.

El gonococo también produce infección anorrectal u orofaríngea, con frecuencia asintomáticas. Tras la afectación local, se puede producir una

infección gonocócica diseminada, desencadenada frecuentemente durante el embarazo o la menstruación. Los pacientes con déficit de los factores finales del complemento (C5b a C9) tienen mayor riesgo de presentar esta complicación, así como los que reciben anticuerpos monoclonales dirigidos frente a la fracción C5 (eculizumab o ravulizumab).

Se trata de un cuadro de fiebre, tenosinovitis y poliartralgias migratorias con lesiones cutáneas papulares que se pueden hacer pustulosas o hemorrágicas, situadas característicamente sobre las articulaciones y en las que no se suele aislar el gonococo. Tras esta primera fase bacteriémica, se sucede una fase más tardía consistente en artritis supurativa, típicamente monoarticular y de grandes articulaciones (rodilla, tobillo o muñeca) que, excepcionalmente, se puede complicar con la aparición de endocarditis, osteomielitis o meningitis.

■ Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico de presunción se realiza visualizando en la tinción de Gram las bacterias de localización intracelular, con posterior confirmación mediante el cultivo en medios específicos (Thayer-Martin o New York City), suplementado con CO₂ al 5-10%, o bien mediante técnicas de amplificación de ácidos nucleicos. En la infección diseminada los hemocultivos suelen ser positivos.

El gonococo ha desarrollado resistencias a múltiples antibióticos de forma progresiva a lo largo de los últimos años, lo que ha dificultado el tratamiento. Por ese motivo es preciso realizar sistemáticamente un estudio de sensibilidad (antibiograma) tras su aislamiento en una muestra clínica ▶ MIR 17-18, 114.

En la actualidad, el tratamiento se debe realizar con una cefalosporina de 3.ª generación, como ceftriaxona intramuscular (de primera elección) o cefixima por vía oral (en ambos casos, en dosis única si no existe infección diseminada). Una alternativa de segunda línea es la azitromicina (en dosis única de 2 g por vía oral), pero es más cara, la tasa de resistencia a macrólidos está en aumento y se tolera peor desde un punto de vista digestivo. En algunas guías se recomienda asociar una dosis de gentamicina por vía intramuscular en caso de que se emplee azitromicina en lugar de una cefalosporina. El uso de quinolonas no está actualmente recomendado debido a la elevada tasa de resistencias. En la infección gonocócica diseminada hay que completar 7-10 días de tratamiento con cefalosporinas. No hay que olvidar que es una enfermedad de declaración obligatoria y que se debe tratar a los compañeros sexuales de los 2-3 meses previos al inicio de los síntomas. Se recomienda realizar un control microbiológico al cabo de 3 semanas de la finalización del tratamiento para verificar la curación (sobre todo en caso de que persistan los síntomas, de infección faríngea o si se ha empleado un tratamiento de segunda línea).

En los pacientes diagnosticados de infección gonocócica se debe realizar tratamiento empírico simultáneo para *Chlamydia trachomatis* con alguna de las pautas que se indican más adelante, ya que frecuentemente ambas infecciones van asociadas. La uretritis por *Chlamydia* presenta un período de incubación más prolongado, por lo que si no se tratara, se manifestaría clínicamente tras la resolución del cuadro producido por gonococo (uretritis posgonocócica, a las 3 semanas).

La administración de azitromicina (2 g en dosis única) es una alternativa para el tratamiento simultáneo de ambas infecciones cuando no sea posible utilizar cefalosporinas (aunque, como se ha comentado, no puede ser considerada de elección en el momento actual).

Recorda

- El tratamiento de una uretritis gonocócica debe asociar siempre de forma empírica una pauta activa frente a *Chlamydia trachomatis* (causante de la conocida como uretritis post-gonocócica) ► MIR 16-17, 102.

11.2. *Chlamydia trachomatis*

Chlamydia trachomatis es una bacteria gramnegativa de crecimiento intracelular obligado. Constituye la causa más frecuente de uretritis en nuestro medio. El período de incubación es de 7-14 días.

Clínicamente produce cuadros de uretritis en ambos sexos y puede originar diferentes complicaciones, como epididimitis en varones y en la mujer, cervicitis, endometritis, salpingitis, enfermedad inflamatoria pélvica, peritonitis y perihepatitis (con una imagen laparoscópica típica "en cuerdas de violín"). Estos cuadros son en gran medida superponibles a los producidos por el gonococo (Figura 11.2).



Figura 11.2. Perihepatitis por *Chlamydia trachomatis* con la imagen laparoscópica característica en "cuerdas de violín".

También puede ocasionar proctitis, aunque con frecuencia la infección a nivel rectal es asintomática. El diagnóstico se realiza mediante tinción de Giemsa, técnicas de inmunofluorescencia directa en los exudados o PCR ► MIR 17-18, 229.

El tratamiento de elección es la doxiciclina vía oral durante 7-10 días o una dosis única de azitromicina (1 g). La infección no produce inmunidad mantenida, por lo que pueden producirse reinfecciones (Tabla 11.1).

Chlamydia trachomatis también produce conjuntivitis de inclusión en el recién nacido (*ophtalmia neonatorum*). Los serotipos L1, L2 y L3 producen una enfermedad de transmisión sexual denominada linfogranuloma venéreo (o enfermedad de Nicholas-Favre), que se caracteriza por adenopatías inguinales con tendencia a la fistulización y posterior cicatrización espontánea a lo largo de varios meses, aunque en nuestro medio es más frecuente la afectación en forma de proctitis con una úlcera rectal (más frecuente en hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres). En estos casos el tratamiento con doxiciclina debe prolongarse hasta 21 días ► MIR 22-23, 166.

	ETIOLOGÍA	TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA	ALTERNATIVA
Uretritis	Gonococo	Ceftriaxona i.m. o cefixima v.o. (en dosis única) más azitromicina 1 g v.o. (dosis única) o doxiciclina 100 mg/12 h v.o. durante 7 días	Azitromicina 2 g dosis única (asociada o no a gentamicina i.m. dosis única)
	<i>Chlamydia trachomatis</i>	Azitromicina 1 g v.o. dosis única	Doxiciclina 100 mg/12 h v.o. durante 7 días
Infección gonocócica diseminada		Ceftriaxona i.v. durante 7-10 días	
Infección diseminada por <i>C. trachomatis</i> (enfermedad inflamatoria pélvica, perihepatitis, linfogranuloma venéreo)		Doxiciclina 100 mg/12 h v.o. durante 2-3 semanas	

Tabla 11.1. Tratamiento de las infecciones gonocócicas y por *Chlamydia trachomatis*.

11.3. Sífilis

La sífilis es una enfermedad de transmisión sexual producida por *Treponema pallidum* subespecie *pallidum*, bacteria perteneciente al orden *Spirochaetales*, (dentro de la que también se incluyen los géneros *Borrelia* y *Leptospira*). Las espiroquetas son bacterias con forma en espiral que se autopropulsan mediante movimientos de flexión y rotación (presentan endoflagelos en su espacio periplásmico), aerobias o microaerófilas, y no cultivables en medios habituales.

Clínica

Se distinguen varias fases. Tras un período de incubación de 21 días, aparece la clínica de la **sífilis primaria**, cuya lesión característica es el chancro duro en el lugar de inoculación (pene, vagina, ano, boca). Es una lesión sobrelevada, de consistencia cartilaginosa, no dolorosa, de fondo limpio, sin exudado y normalmente única (puede haber más de un chancro, especialmente en pacientes infectados por el VIH).

Histológicamente cursa con una vasculitis de los vasos dérmicos con un infiltrado inflamatorio en el que predominan las células plasmáticas. Se acompaña de adenopatías regionales, normalmente inguinales y bilaterales que, al igual que el chancro, son de consistencia dura, no dolorosas y no supurativas. La duración de la clínica de la sífilis primaria es de 2-6 semanas.

Tras una fase asintomática de 6-8 semanas, aparece la clínica típica de la **sífilis secundaria**, que también dura 2-6 semanas y es la fase más florida con mayor actividad serológica y alta contagiosidad. Es una fase de generalización de la infección, caracterizada por la presencia de fiebre, adenopatías, signos de afectación de diversos órganos (SNC, artritis, hepatitis, neuritis, uveítis, nefropatía o gastritis hipertrófica) y las lesiones cutáneas características de esta fase, conocidas como sífilides.

Dentro de esta entidad se incluyen máculas o pápulas eritematosas con afectación de palmas y plantas (Figura 11.3), el leucoderma sífilítico (lesiones hipocrómicas localizadas en cuello, donde forman el "collarete de Venus"), lesiones en mucosas (típicamente lingual, con depapilación en "pradera segada"), zonas de foliculitis con alopecia parcheada ("en trasquilones") y el hallazgo más típico de la sífilis secundaria, el condiloma plano, lesión muy infectiva en zona de pliegues (submamario o inguinal, escroto, axilas), en forma de placas no exudativas ligeramente sobrelevadas (Figura 11.4) ► MIR 23-27, 171.



Figura 11.3. Exantema con afectación palmoplantar en la sífilis secundaria.

Recomenda

- El exantema de la sífilis secundaria afecta característicamente a palmas y plantas.



Figura 11.4. Condilomas planos.

Tras la sífilis secundaria, existe un **período de latencia** donde se distingue una **fase precoz** (menos de 1 año desde la infección) y una **fase tardía** (a partir del primer año). Alternativamente se habla de **sífilis de evolución indeterminada** cuando no se puede precisar en qué momento tuvo lugar la infección. Durante la fase precoz son frecuentes los cuadros clínicos que remedan la sífilis secundaria. Los criterios diagnósticos de latencia requieren la presencia de una serología luética positiva en un paciente asintomático.

Hasta una tercera parte de los pacientes no tratados, al cabo de 20-30 años de la infección primaria, desarrollarán una **sífilis terciaria**, cuya lesión cutánea característica es el goma, una lesión granulomatosa única o múltiple que puede afectar a cualquier órgano (con frecuencia en piel, mucosas o sistema musculoesquelético).

También pertenecen a la sífilis terciaria los cuadros de afectación cardiovascular en forma de vasculitis con necrosis de la media, siendo la afectación típica la de la aorta ascendente con insuficiencia valvular asociada.

Por último, dentro de la sífilis terciaria se incluyen los cuadros de neurosífilis, meningitis subaguda o crónica (incluyendo la afectación ocular y ótica) y accidentes cerebrovasculares en el contexto de una sífilis meningovascular

► MIR 18-19, 105.

Hay dos cuadros de neurosífilis con afectación parenquimatosa:

- Tabes dorsal.** Cuadro de desmielinización de los cordones posteriores de la médula espinal, que produce ataxia sensitiva, principalmente en los miembros inferiores, y que con el tiempo da lugar a lesiones cutáneas (úlceras plantares) y deformidades articulares (articulación de Charcot).
- Parálisis general progresiva.** Degeneración progresiva del SNC con alteraciones psiquiátricas (personalidad, ánimo, alucinaciones), motoras (hiperreflexia), intelectuales (memoria, cálculo), del lenguaje y del sistema vegetativo, así como las características pupilas de Argyll-Robertson, que también pueden observarse en la tabes dorsal (reaccionan a la acomodación, pero no al estímulo luminoso).

Recomenda

- El hallazgo de una pupila de Argyll-Robertson (responde a la acomodación pero no al estímulo luminoso) es considerado virtualmente diagnóstico de la neurosífilis.

Diagnóstico

Para determinar un diagnóstico es necesario realizar varias pruebas:

- Visualización directa** del *Treponema pallidum* mediante inmunofluorescencia directa, microscopia de campo oscuro (las espiroquetas, como principio general, no son cultivables) o técnicas moleculares (PCR), siendo las lesiones más infectivas (chancro duro y condiloma plano) las de mayor rentabilidad diagnóstica. Se emplea poco en la práctica habitual.
- Técnicas serológicas.** Se distinguen dos tipos: las reagínicas (VDRL y RPR, basadas en la detección de anticuerpos contra antígenos de la célula del hospedador dañados por la infección), muy sensibles pero poco específicas, por lo que se emplean como cribado; y las treponémicas (TPHA y FTA-abs, detectan anticuerpos directamente dirigidos contra antígenos de *T. pallidum*), que, gracias a su especificidad, permiten la confirmación del diagnóstico.

En los últimos años se han empezado a utilizar las pruebas treponémicas automatizadas (EIA o CLIA) como técnica de cribado, confirmando el resultado positivo mediante las pruebas reagínicas (*screening* reverso).

Recomenda

- La realización del VRDL en el LCR es el método diagnóstico de elección ante la sospecha de neurosífilis.

Tras la primoinfección las primeras pruebas serológicas en positivizarse son las treponémicas, que pueden permanecer positivas toda la vida, incluso tras la administración de tratamiento correcto (por ese motivo no son útiles para evaluar la respuesta terapéutica). Las pruebas reagínicas tardan más en hacerse positivas, se pueden medir cuantitativamente, alcanzan cifras máximas en la sífilis secundaria y disminuyen (a veces hasta negativizarse) si el tratamiento es efectivo; por ello son útiles para monitorizar la evolución y la respuesta al tratamiento, así como para detectar posibles reinfecciones. En pacientes no tratados previamente con una prueba treponémica positiva y un test reagínico negativo, se recomienda aplicar la misma pauta de tratamiento que en la sífilis latente tardía.



Las pruebas reagínicas también se pueden medir en LCR y sirven para monitorizar el tratamiento de la neurosífilis, junto con el grado de pleocitosis del LCR (el parámetro más útil para este fin). Las pruebas reagínicas pueden presentar falsos positivos en caso de infección por *Mycoplasma*, *Borrelia*, *Chlamydia*, VIH, personas de avanzada edad embarazadas, enfermedades autoinmunitarias o lepra (Tabla 11.2).

TREPONÉMICAS (FTA-ABS, TPHA)	REAGÍNICAS (RPR, VDRL)	INTERPRETACIÓN
Negativa	Negativa	Ausencia de sífilis Sífilis muy precoz (menos de 3 semanas)
Positiva	Positiva	Sífilis no tratada Sífilis incorrectamente tratada Reinfección
Positiva	Negativa	Sífilis precoz (prerreagínica) Sífilis secundaria con falso negativo (fenómeno de prozona) Sífilis tratada Sífilis (no tratada) en fase de latencia tardía
Negativa	Positiva	Falso positivo (lepra, VIH, LES, síndrome antifosfolípido)

Tabla 11.2. Interpretación de las pruebas serológicas para el diagnóstico de la sífilis.

Entre las indicaciones para la realización de punción lumbar figuran la presencia de síntomas sugerentes de afectación del SNC, afectación ótica, afectación ocular u otras manifestaciones de terciarismo, así como en caso de fracaso terapéutico (títulos serológicos en las pruebas reagínicas $\geq 1/32$ que no disminuyen al cabo de 12-24 meses desde el tratamiento).

Cabe destacar que las alteraciones típicas del LCR en la neurosífilis se materializan en el aumento del número de células y en la elevación de la proteinorraquia. El VDRL en el LCR es una prueba muy específica (virtualmente diagnóstica), pero poco sensible, por lo que su negatividad no descarta por completo la posibilidad de neurosífilis.

■ Tratamiento

El tratamiento depende de la fase de la enfermedad, aunque en todas ellas el fármaco de elección es la penicilina G (Tabla 11.3). Las sífilis primaria, la secundaria y en fase de latencia precoz se tratan con penicilina G benzatina en dosis intramuscular única de 2,4 millones de unidades ▶ MIR 23-24, 171; MIR 15-16, 16; MIR 13-14, 110.

La sífilis en fase de latencia tardía o de duración indeterminada, sin alteraciones en el LCR que sugieran neurosífilis, se trata con penicilina G benzatina intramuscular a dosis de 2,4 millones de unidades por semana, durante 3 semanas consecutivas. El tratamiento de la neurosífilis se realiza con penicilina G acuosa intravenosa en dosis de 18-24 millones de unidades, durante 10-14 días. Algunos expertos recomiendan, además, completar 3 semanas de tratamiento con 2,4 millones de unidades de penicilina G benzatina semanales por vía intramuscular. La uveítis sifilítica se considera una forma de neurosífilis, por lo que se trata igualmente con una pauta de 10-14 días de penicilina G acuosa ▶ MIR 18-19, 105.

En pacientes alérgicos a β -lactámicos el tratamiento de elección son las tetraciclinas, salvo en embarazadas y en la neurosífilis, situaciones en las que se debe intentar la desensibilización a penicilinas. En las primeras 24 horas de tratamiento puede aparecer la denominada reacción de Jarisch-Herxheimer, debida a la liberación de endotoxinas por la lisis masiva de las espiroquetas, muy sensibles a la penicilina. Clínicamente se manifiesta por fiebre, escalofríos, cefalea, mialgias y cuadros vegetativos. Frecuentemente es autolimitada. El tratamiento es sintomático, con antiinflamatorios o esteroides.

Recomenda

- La reacción de Jarisch-Herxheimer es una reacción inflamatoria resultado de la rápida destrucción de las espiroquetas una vez iniciado el tratamiento antibiótico.

En los pacientes diagnosticados de sífilis primaria se recomienda tratar a las parejas que hayan tenido contacto sexual con el caso índice en los 3 meses previos al inicio de la clínica. En los diagnosticados de sífilis secundaria se recomienda tratar a las parejas que hayan tenido contacto sexual durante los 6 meses previos, que se ampliará a 1 año para las parejas de los pacientes con sífilis latente precoz.

11.4. Chancro blando o chancroide

Es una infección de transmisión sexual producida por *Haemophilus ducreyi*, un cocobacilo gramnegativo. Tras una incubación de unos 3 días (es el chancro de aparición más precoz), se inicia con una lesión de consistencia blanda, pustulosa, no sobrelevada, dolorosa y con

CUADRO CLÍNICO	TRATAMIENTO DE ELECCIÓN	ALERGIA A LA PENICILINA
Sífilis primaria Sífilis secundaria Sífilis latente precoz (< 1 año)	Penicilina G benzatina 2,4 millones de unidades i.m. en dosis única	Doxicilicina 100 mg/12 h v.o. durante 14 días Ceftriaxona 1 g/24 h i.m. o i.v. durante 10-14 días Azitromicina 2 g dosis única
Sífilis latente tardía (> 1 año) Sífilis de duración indeterminada Sífilis terciaria (cardiovascular, gomatosa)	Penicilina G benzatina 2,4 millones de unidades/semana i.m. por 3 semanas	Doxicilicina 100 mg/12 h v.o. durante 28 días Ceftriaxona 1 g/24 h i.m. o i.v. durante 14 días
Neurosífilis	Penicilina G acuosa 3-4 millones de unidades/4 h i.v. o en infusión continua durante 10-14 días, asociando penicilina G benzatina 2,4 millones de unidades/semana i.m. por 3 semanas	Intentar desensibilización Ceftriaxona 2 g/24 h i.v. durante 14 días

Tabla 11.3. Tratamiento de la sífilis.

exudado que puede llegar a ser purulento. Frecuentemente se acompaña de adenopatías, unilaterales o bilaterales, dolorosas y que pueden fistulizar hacia la piel.

El tratamiento de elección es azitromicina 1 g en monodosis, siendo la ceftriaxona en dosis única intramuscular un tratamiento alternativo (Tabla 11.4) ► MIR 15-16, 232.

11.5. Herpes simple genital

Es la causa más frecuente de úlceras genitales. En el 70-90% de los casos se debe al virus herpes simple tipo 2 (VHS-2); el VHS-1 está implicado en los casos restantes. Las lesiones son vesiculosas, dolorosas y pueden ulcerarse. Se observan en el pene, en la vagina o en el ano.

Su presencia en pacientes con infección por VIH aumenta el riesgo de transmisión en el curso del contacto sexual. Pueden acompañarse de adenopatías inguinales bilaterales dolorosas.

Hasta en dos tercios de los casos aparecen recidivas (más frecuentes en la infección por VHS-2 que por VHS-1), que suelen cursar con menos síntomas que la primoinfección.

El diagnóstico es clínico, mediante la visualización de las características células gigantes multinucleadas con inclusiones intracitoplasmáticas en el citodiagnóstico de Tzank, o bien mediante técnicas de PCR (muy sensibles). Son útiles para el tratamiento aciclovir, famciclovir y valaciclovir.

Recordar

- La causa más frecuente de úlceras genitales es la infección por el virus herpes humano tipo 2.

11.6. Otras infecciones de transmisión sexual

El condiloma acuminado o verruga genital se produce por el virus del papiloma humano (VPH), frecuentemente de los serotipos 6 y 11. Otros serotipos, como el 16 y el 18, están implicados en la patogenia del cáncer cervical y anal.

El *Molluscum contagiosum* está producido por un virus de la familia *Poxviridae*. Es una lesión papulosa y umbilicada que, en pacientes con infección por VIH, pueden ser numerosas y de mayor tamaño. Son muy contagiosas.

Recordar

- Todo paciente que consulta por una enfermedad de transmisión sexual debe ser sometido a un cribado de VIH, sífilis, hepatitis B y, según el riesgo, valorar el cribado de hepatitis A y otras entidades.
- También deben ser tratadas las parejas sexuales de los pacientes.

La balanitis o balanopostitis candidiásica ► MIR 13-14, 216, habitualmente producida por *Candida albicans*, es típica de pacientes diabéticos, inmunodeprimidos, circuncidados o con parejas sexuales con candidiasis vaginal. Se caracteriza por la aparición de pequeñas pápulas eritematosas o pústulas muy pruriginosas, que evolucionan a erosiones. El diagnóstico clínico se confirma con el cultivo y se trata con antifúngicos tópicos de 1 a 3 semanas, o en casos más graves con fluconazol.

Existen otros microorganismos que originan con menor frecuencia uretritis como son *Trichomona vaginalis* o *Mycoplasma genitalium*. Este último es la segunda causa más frecuente de uretritis no gonocócica en hombres.

El diagnóstico se suele realizar por PCR y se recomiendan pautas más largas de azitromicina (habitualmente 5 días) dada la generación de resistencias; las quinolonas (moxifloxacino) son una posible alternativa.

	AGUDOS			CRÓNICOS	
Nombre	Chancro duro	Chancroide (blando)	Herpes genital	Linfogranuloma venéreo	Granuloma inguinal
Etiología	<i>Treponema pallidum</i>	<i>Haemophilus ducreyi</i>	Virus herpes simple (VHS) tipo 2 (80%) y tipo 1 (20%)	<i>Chlamydia trachomatis</i>	<i>Klebsiella granulomatis</i> (anteriormente <i>Calymmatobacterium granulomatis</i>)
Incubación	3 semanas	1-3 días	3-10 días	7-30 días	1-12 semanas
Características clínicas	Duro e indoloro Limpio, liso, rosado Único	Blando y doloroso Sucio e inflamación perilesional Múltiples, por autoinoculación	Vesículas, úlceras dolorosas agrupadas "en racimo" sobre base eritematosa	Úlcera fugaz inadvertida	Pápulas que pasan a granulomas confluentes indoloros que se ulceran (seudobubón)
Adenopatías	Bilaterales, duras Indoloras, no supurativas	Unilaterales Dolorosas y con tendencia a la ulceración	Bilaterales Dolorosas	Unilaterales, duras Inflamatorias Dolorosas, con tendencia a la fistulización	Ausentes. Extensión lenta y elefantiasis crónica
Comentarios	Resolución espontánea Típicas las células plasmáticas	Es el más precoz Las adenopatías aparecen una semana después del chancro	Malestar, fiebre Recidivas (más leves) en 50% (tipo 1) y 95% (tipo 2)	Síndrome febril y proctocolitis Cronificación-elefantiasis Cicatrices retráctiles	Chancro de aparición más tardía Tropical
Diagnóstico y tratamiento	Microscopía óptica campo oscuro Penicilina G benzatina	Frotis Azitromicina o ceftriaxona	Citodiagnóstico de Tzank o PCR Aciclovir	Serología o PCR Tetraciclinas	Biopsia Azitromicina Tetraciclinas

Tabla 11.4. Diagnóstico diferencial de los chancros.



Infecciones y profesiones

Orientación MIR

Este es un tema relativamente poco preguntado. Más que memorizar detalles concretos, resulta recomendable retener el cuadro clínico característico de cada infección, con su factor de riesgo epidemiológico u ocupacional típico. La borreliosis de Lyme y la leptospirosis son entidades que merecen un estudio más detallado.

Preguntas MIR

- ▶ MIR 19-20, 160
- ▶ MIR 15-16, 103

Conceptos clave

- La borreliosis de Lyme está producida por una espiroqueta (*Borrelia burgdorferi*) que se transmite a través de las garrapatas del género *Ixodes*. Su clínica inicial consiste en una lesión cutánea denominada eritema migratorio; posteriormente aparecen manifestaciones neurológicas (la parálisis facial periférica bilateral es muy típica), oculares y cardíacas (trastornos de la conducción) en una fase intermedia. Puede presentar complicaciones tardías, como oligoartritis, encefalitis o lesiones cutáneas (acrodermatitis crónica atrófica). Se trata con tetraciclinas.
- La leptospirosis es característica de agricultores (sobre todo de los campos de arroz) y de personas que, por su profesión, están expuestas a ratas (trabajadores del alcantarillado y poceros). Cursa con una fase inicial (leptospirémica) en forma de fiebre, cefalea, mialgias y fenómenos hemorrágicos; se sigue de una fase inmunitaria caracterizada por anemia hemolítica y meningitis aséptica. La penicilina G es el tratamiento de elección.
- La tularemia es una enfermedad típica de cazadores, que se adquiere por contacto directo con liebres y roedores salvajes o a través de vectores (garrapatas). El cuadro más habitual cursa con una lesión ulcerada y dolorosa que se acompaña de adenopatías regionales. En su tratamiento se emplea la estreptomycin.
- El carbunco (*Bacillus anthracis*) puede cursar con formas cutáneas (lesión única de aspecto necrótico, indolora, de bordes edematosos y típica de pastores o veterinarios) o inhaladas (en forma de medias-tinitis hemorrágica, descrita clásicamente en los cardadores de lana y peleteros).

12.1. Borreliosis de Lyme

Está producida por *Borrelia burgdorferi*, una espiroqueta transmitida por la mordedura de garrapatas del género *Ixodes* (garrapatas duras). La especie responsable de la transmisión en nuestro medio es *Ixodes ricinus*, cuya distribución geográfica está fundamentalmente restringida al norte de la Península y algunas zonas puntuales de Andalucía (Sierra Nevada, Sierra de Cazorla o Sierra Morena).

La enfermedad de Lyme no se transmite de persona a persona. La mayoría de los casos tienen lugar al inicio del verano, ya que la infección suele producirse en personas que realizan actividades al aire libre (cacerías, acampadas o excursiones campestres) (Figura 12.1).

Recuerda

- Además de la borreliosis de Lyme, *Ixodes ricinus* actúa como vector de otras infecciones: anaplasmosis humana, babesiosis, algunas especies de *Rickettsia* y encefalitis centroeuropea transmitida por garrapatas (producida por un flavivirus).

Clínica

La clínica de las infecciones es como sigue:

- Infección inicial localizada o cutánea.** Cursa con la aparición del típico eritema migratorio, que es una mácula eritematosa con palidez central

que termina adquiriendo un aspecto "en escarapela", frecuentemente indolora e iniciada en el lugar de la mordedura de la garrapata (ingres, muslos y axilas) (Figura 12.2). Se resuelve de forma espontánea al cabo de 3-4 semanas y se puede acompañar de fiebre y mialgias.

- Infección inicial diseminada.** Con frecuente afectación neurológica (neuroborreliosis) en forma de meningorradiculitis linfocítica o síndrome de Bannwarth (lesión de pares craneales, típicamente parálisis facial periférica bilateral), manifestaciones oculares y cardíacas (trastornos de la conducción, característicamente en forma de bloqueo auriculoventricular, arritmias e insuficiencia cardíaca). También puede acompañarse de artralgias, fiebre y linfocitoma

► MIR 19-20, 160 .

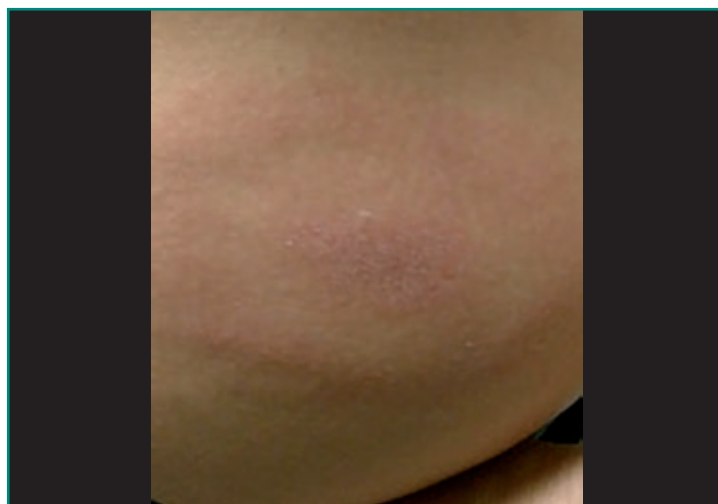


Figura 12.2. Eritema migratorio en un paciente con enfermedad de Lyme.

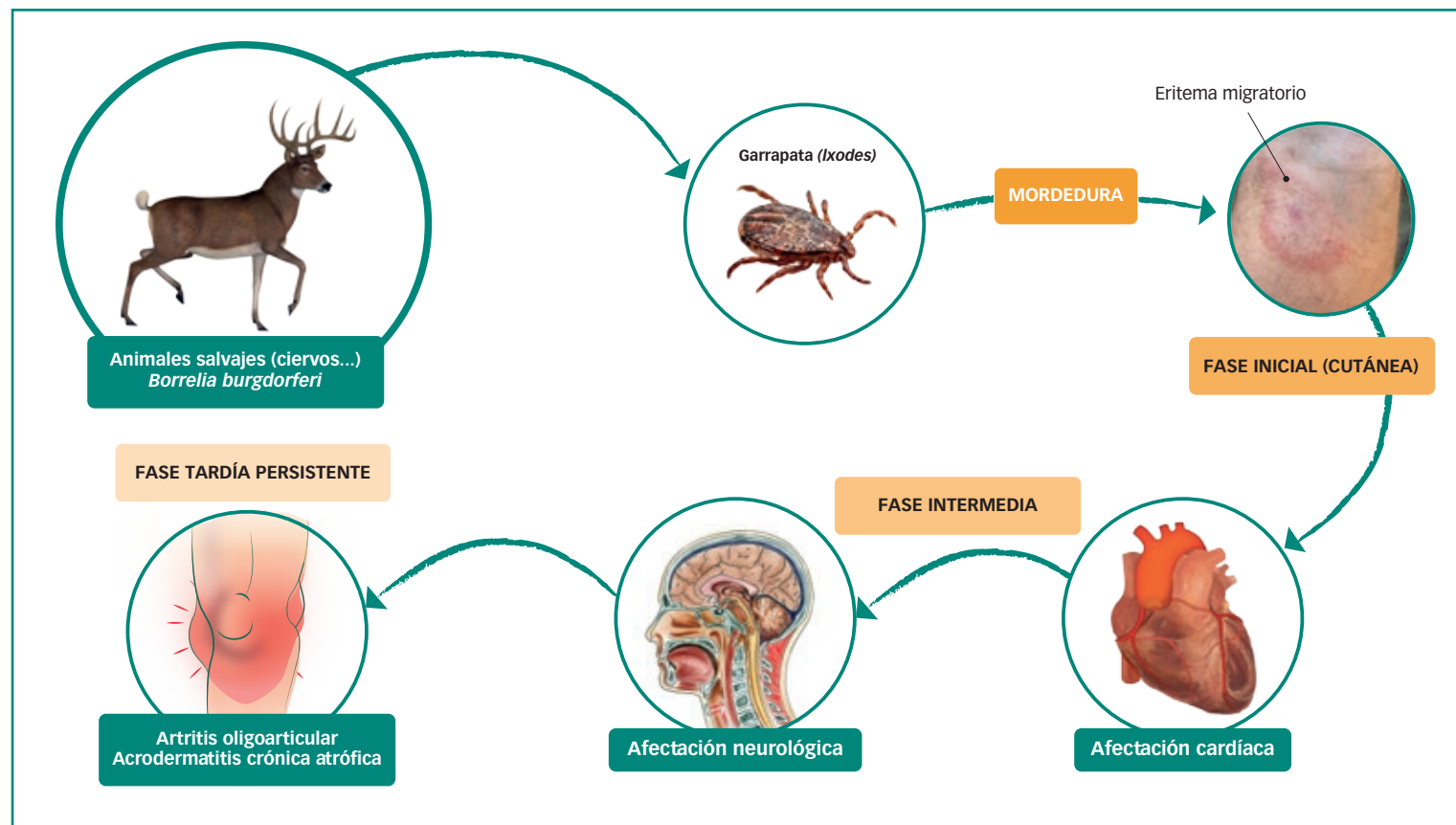


Figura 12.1. Borreliosis de Lyme.



Recuerda

- No hay que confundir el eritema migratorio de la borreliosis de Lyme con el eritema necrolítico migratorio, típico de ciertas neoplasias endocrinas (glucagonoma).

- **Infección tardía persistente.** Puede aparecer meses o años después de la infección inicial. El cuadro típico consiste en una artritis franca oligoarticular, de predominio en grandes articulaciones (es característica la afectación de las rodillas). También se acompaña de diversas manifestaciones neurológicas, como encefalitis subaguda o crónica, polineuritis o síndrome de fatiga crónica (la implicación etiopatogénica de la infección en esta última manifestación es discutida). En esta etapa se pueden observar igualmente manifestaciones como la acrodermatitis crónica atrófica (lesiones rojovioláceas que se vuelven escleróticas en años).

Recuerda

- La parálisis facial periférica bilateral es muy típica de la borreliosis de Lyme, aunque excepcionalmente puede observarse en otros procesos (como la sarcoidosis o el síndrome de Guillain-Barré).

Diagnóstico

La presencia de un eritema migratorio en un contexto epidemiológico compatible (exposición a garrapatas) es considerado diagnóstico. El diagnóstico en las otras fases es serológico, dada la dificultad de visualización directa del microorganismo (tinción de plata) o su cultivo. Entre las técnicas serológicas figuran la inmunofluorescencia indirecta y el ensayo de inmunoadsorción enzimática (EIA), más sensible y específico. Son varios los procesos que pueden producir falsos positivos en la serología, como la sífilis, la mononucleosis infecciosa, la parotiditis y las enfermedades autoinmunitarias como el LES. Para el diagnóstico de neuroborreliosis, la demostración de un título de anticuerpos en LCR superior al sérico sugiere síntesis intratecal.

Tratamiento

El tratamiento se realiza con tetraciclinas (preferentemente doxicilina) o amoxicilina (de elección en niños y gestantes). Si existe lesión neurológica o articular grave, se aconseja recurrir a una cefalosporina de 3.ª generación (ceftriaxona). En los pacientes con afectación cardíaca y bloqueo aurículo-ventricular es útil asociar corticoides. A los pocos días de iniciado el tratamiento antibiótico, puede desarrollarse una reacción de Jarisch-Herxheimer.

12.2. Leptospiriosis

Es una infección causada por *Leptospira interrogans*, una espiroqueta de metabolismo aerobio. Es una zoonosis que se transmite a partir de los excrementos de animales domésticos (típicamente ratas) y animales salvajes enfermos o portadores.

La transmisión tiene lugar por contacto directo con el animal o su orina (los trabajadores del alcantarillado o limpiadores de fosas sépticas están particularmente expuestos), o indirectamente, a través del agua contaminada con esta última (típicamente en agricultores de arrozales). También se asocia a la realización de actividades recreativas en países de clima cálido que impliquen inmersión en agua dulce (espeleología, práctica de kayak o navegación deportiva) ► MIR 15-16, 103. No existe vector transmisor.

Recuerda

- La leptospirosis y la fiebre Q son dos infecciones en las que se suele recoger un antecedente de exposición ocupacional y que no se adquieren a través de vectores, sino tras el contacto directo con los animales que actúan como reservorios (o con sus excretas).

Clínica

Afecta sobre todo a varones jóvenes en climas cálidos, con un período medio de incubación de 10 días. Típicamente presenta un curso bifásico:

- **Primera fase o leptospirémica.** Se caracteriza por la presencia de abundantes espiroquetas en sangre y LCR. Comienza bruscamente con cefalea, mialgias (con elevación de CPK sérica), fiebre y manifestaciones de diferentes órganos. Son frecuentes los fenómenos hemorrágicos. Una forma clínica de especial gravedad es el síndrome de Weil (leptospirosis icterica), que cursa con fracaso hepático e insuficiencia renal.

A la exploración, el signo más característico es la hemorragia conjuntival. Tras 4-9 días estas manifestaciones mejoran de forma espontánea, coincidiendo con el aclaramiento transitorio de la espiroqueta de la sangre y el LCR.

Recuerda

- La presencia de fiebre, mialgias y fenómenos hemorrágicos en un contexto epidemiológico compatible (agricultores o trabajadores del alcantarillado) es muy sugerente de leptospirosis.

- **Segunda fase o inmunitaria.** Coincide con el desarrollo de una respuesta inmunitaria humoral contra la *Leptospira* que, paradójicamente, da lugar a la reaparición de manifestaciones clínicas similares a las de la fase anterior. Además puede acompañarse de anemia hemolítica intravascular (por la liberación de productos tóxicos del interior de las espiroquetas), leucocitosis notable y trombopenia.

El LCR puede presentar pleocitosis de predominio tanto polimorfonuclear como linfocitario, aunque la glucorraquia se mantiene característicamente normal.

Recuerda

- La leptospirosis es una causa de meningitis bacteriana que habitualmente no cursa con hipoglucorraquia.

■ Diagnóstico

Se lleva a cabo tras la demostración de la espiroqueta mediante cultivo en medios especiales (con escaso rendimiento) o PCR en sangre, orina o LCR durante la primera fase (leptosmirémica). Durante la segunda fase (inmunitaria) el diagnóstico se realiza mediante serología.

■ Tratamiento

Se realiza con penicilina G, que también puede ocasionar una reacción de Jarisch-Herxheimer. Como alternativa se puede recurrir a la doxiciclina o a los macrólidos.

Recuerda

- La reacción de Jarisch-Herxheimer puede aparecer en las fases iniciales del tratamiento de cualquier infección causada por espiroquetas (sífilis, leptospirosis y borreliosis). Cursa con fiebre, cefalea, artromialgias y lesiones cutáneas, y se trata con AINE o esteroides.

12.3. Carbunco

El carbunco (término en ocasiones incorrectamente traducido desde la lengua inglesa como ántrax) es una infección producida por *Bacillus anthracis*, un bacilo grampositivo inmóvil, encapsulado, aerobio o anaerobio facultativo, que forma colonias en forma de cabeza de medusa y endosporas.

Produce una toxina responsable de un intenso edema (Figura 12.3). Es una zoonosis típica de animales herbívoros.

En el ser humano la infección se produce por contacto con animales infectados o con sus productos contaminados (pieles, pelos, lana). Afecta típicamente, a carniceros, peleteros, pastores, ganaderos o veterinarios. Sus esporas se han utilizado en actos de bioterrorismo.

■ Clínica

La forma clínica más frecuente es el carbunco cutáneo. Los pacientes presentan una lesión ulcerada con una escara necrótica, que se suele describir como indolora y rodeada por un intenso edema sin fóvea. Frecuentemente se localiza en el dorso de la mano (Figura 12.4).



Figura 12.4. Carbunco cutáneo.

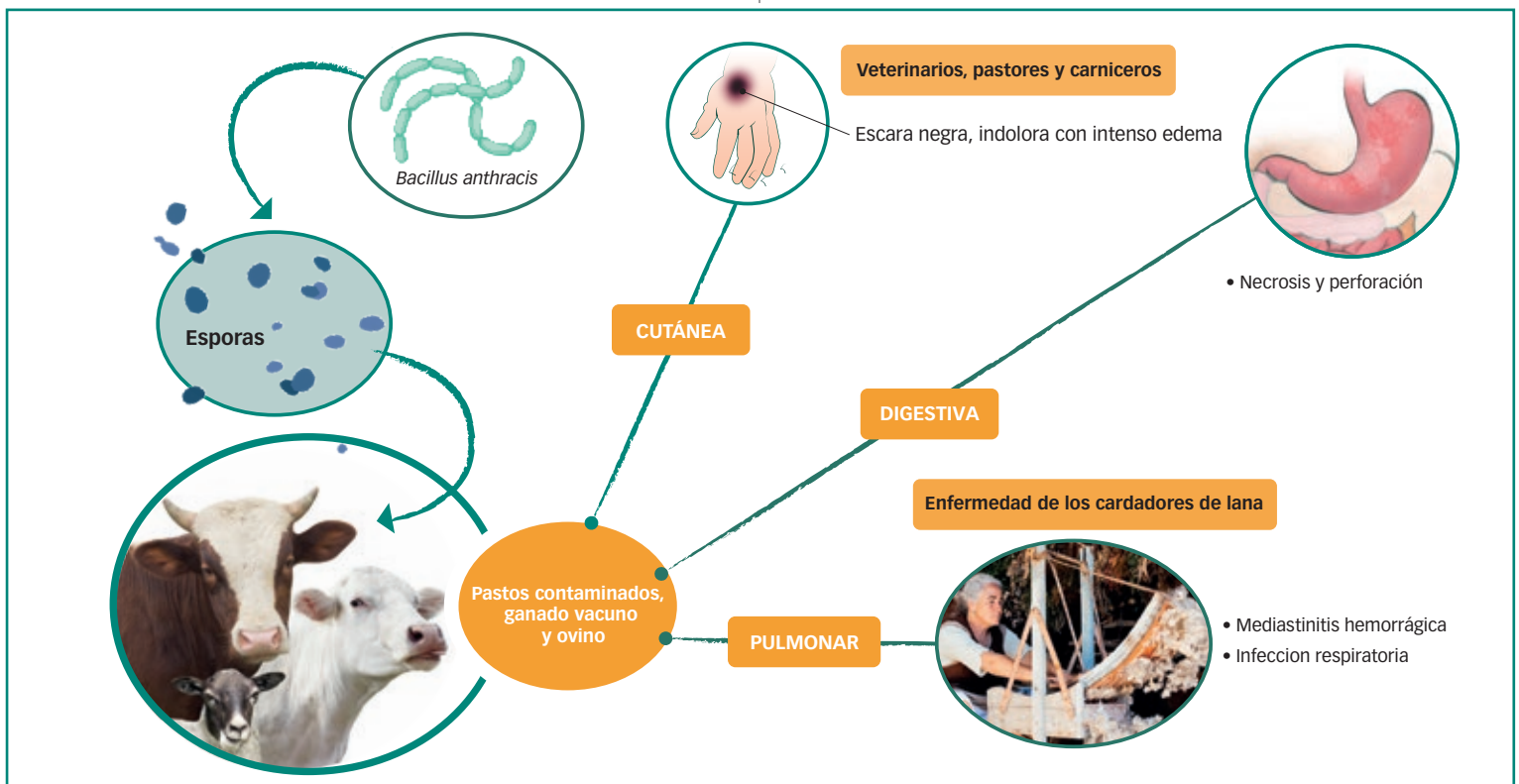


Figura 12.3. Carbunco.



El carbunco adquirido por inhalación produce como complicación específica una mediastinitis hemorrágica (también denominada “enfermedad de los cardadores de lana”). El carbunco digestivo es muy infrecuente y da lugar a cuadros de extrema gravedad con necrosis y perforación del tubo digestivo, habitualmente diagnosticados en el estudio necrópsico.

Recuerda

- El carbunco cutáneo, típico de pastores, veterinarios y carniceros, cursa con una lesión ulcerada única de aspecto necrótico y bordes sobreelevados, con intenso edema y eritema perilesionales y no dolorosa.

■ Tratamiento

El tratamiento de elección del carbunco cutáneo es la penicilina G. En casos de infección por cepas asociadas a bioterrorismo, se recomienda el uso de ciprofloxacino o levofloxacino asociados a rifampicina, además de las medidas de soporte. En ocasiones, pueden ser útiles los esteroides.

12.4. Tularemia

Infección producida por *Francisella tularensis*, bacilo gramnegativo aerobio que afecta a diversos animales y que actúa como un patógeno intracelular facultativo.

Su transmisión al ser humano se produce mediante un vector (garrapata) o bien tras el contacto directo con los animales que actúan como reservorios, fundamentalmente liebres y conejos. Por este motivo, cazadores y veterinarios son las profesiones de mayor riesgo. En las últimas décadas se han descrito brotes epidémicos en nuestro medio (particularmente en Castilla y León) coincidiendo con la plaga de topillo (*Microtus arvalis*). Está considerada una forma potencial de ataques de bioterrorismo.

La infección suele adquirirse por inoculación cutánea, de modo que la forma ulceroganglionar es la afectación clínica más frecuente: consiste en una úlcera en sacabocados, dolorosa y acompañada de una gran adenopatía regional y notable afectación del estado general.

Menos frecuentes son las formas oculoganglionar, orofaríngea, neumónica y tifoidea. El diagnóstico es serológico y la estreptomycinina es el tratamiento de elección.

Recuerda

- La presencia de una úlcera dolorosa acompañada de adenopatías regionales y de fiebre elevada en un cazador obliga a sospechar el diagnóstico de tularemia.

12.5. Erisipeloide

Está producida por *Erysipelothrix rhusiopathiae*, bacilo grampositivo aerobio y anaerobio facultativo que también constituye el agente etiológico del denominado “mal rojo del cerdo” (erisipela porcina). Tiene lugar tras el arañazo o pinchazo en la manipulación de pescados y mariscos o de huesos de animales (infección típica de pescaderos y carniceros). La lesión consiste en una celulitis que frecuentemente afecta a miembros superiores y que se acompaña de un exantema eritematoso con vesículas y pápulas.

El tratamiento de elección es la penicilina G.

Recuerda

- El erisipeloide es una forma de celulitis que característicamente se produce tras el pinchazo con una espina de pescado o un fragmento de hueso. No se debe confundir con la esporotricosis, que cursa en forma de linfangitis tras el pinchazo con un rosal u otra planta, típica de jardineros.

12.6. Peste

Yersinia pestis es un bacilo gramnegativo, anaerobio facultativo (enterobacteria), inmóvil, con una tinción bipolar “en imperdible”. Se transmite al ser humano a través de la picadura de la pulga de la rata (*Xenopsylla cheopis*), o bien por contacto con animales (camellos), inhalación de material contaminado o de persona a persona en la forma neumónica.

Recuerda

- La pulga de la rata (*Xenopsylla cheopis*) es el vector de la peste (*Yersinia pestis*) y del tifus endémico o murino (*Rickettsia typhi*).

Tiene varias formas clínicas: adenopática o bubónica (de localización más frecuente en la región inguinal), septicémica, neumónica y la más rara, meningea.

Sin tratamiento correcto, ocasiona un cuadro de sepsis y coagulación intravascular diseminada, con una mortalidad muy elevada. Se puede diagnosticar mediante inmunofluorescencia directa, serologías, cultivo o tinciones de Gram y Wayson. La presencia de bacilos gramnegativos en el examen de una adenopatía obliga a plantear este diagnóstico.

El tratamiento de elección es la estreptomycinina; en la forma meningea se puede recurrir, de forma excepcional y debido a la extrema gravedad de la infección, al cloranfenicol.

Recuerda

- La brucelosis y el muermo son otras de las indicaciones del tratamiento con estreptomycinina.

Casos clínicos

Acude al servicio de Urgencias de un hospital rural un paciente de 58 años, fumador de medio paquete al día, consumidor ocasional de alcohol e hipertenso, en tratamiento con enalapril. Refiere la aparición, en las últimas 72 horas, de sensación distérmica y de una lesión dolorosa, inicialmente papulosa, en el dorso de la mano derecha que rápidamente evoluciona a úlcera. A la exploración física presenta una temperatura de 38,5 °C, PA de 139/95 mmHg y FC de 99 lpm. Además de la citada lesión, destaca la presencia de adenopatías dolorosas en las regiones epitrocleares y axilares del brazo derecho. No se observa ningún trayecto eritematoso e indurado en el antebrazo. ¿Por cuál de los siguientes factores de riesgo debería ser interrogado específicamente este paciente en la anamnesis dirigida?

- 1) Uso de drogas por vía parenteral.
- 2) Consumo de derivados lácteos no pasteurizados.
- 3) Realización de actividades cinegéticas y contacto con roedores silvestres.
- 4) Antecedentes de traumatismos con ramas o plantas en la mano derecha.

RC: 3

Una paciente de 17 años, que estuvo de excursión por el campo hace algunas semanas, presenta fiebre, cefalea, mialgias, escalofríos y fotofobia, con una lesión en la espalda de 15 cm de diámetro, papulosa, anular y con palidez central. La etiología más probable, entre las siguientes, es:

- 1) *Salmonella typhi*.
- 2) *Streptococcus* grupo A.
- 3) *Borrelia burgdorferi*.
- 4) *Spirillum minus*.

RC: 3

Hombre de 25 años sin antecedentes de interés, que acude al servicio de Urgencias con fiebre, cefalea, mialgias, náuseas, vómitos, dolor abdominal, ictericia e inyección conjuntival. Este cuadro se inició 2 semanas después de haber viajado a Tailandia para participar en una regata en las aguas de un río. ¿Cuál es el diagnóstico más probable?

- 1) Malaria.
- 2) Esquistosomiasis.
- 3) Leptospirosis.
- 4) Rabia.

RC: 3



Inmunodeficiencias e infecciones

Orientación MIR

Se trata de un tema relativamente difícil, ya que las preguntas son muy variadas, y está adquiriendo una relevancia creciente en las últimas convocatorias. Los aspectos más recurrentes (habitualmente en forma de caso clínico) han sido el abordaje del paciente neutropénico y las complicaciones infecciosas del UDVP. También es importante recordar las medidas preventivas en pacientes esplenectomizados. Parece apreciarse un creciente protagonismo del receptor de trasplante de órgano sólido.

Preguntas MIR

► MIR 17-18, 115; MIR 17-18, 118

► MIR 16-17, 53; MIR 16-17, 55

► MIR 15-16, 104

► MIR 13-14, 57; MIR 13-14, 111

Conceptos clave

- ◉ La forma en la que habitualmente se presentan las complicaciones infecciosas en pacientes con neutropenia grave (menos de 500 células/ μ L) es la fiebre aislada en ausencia de otras manifestaciones inflamatorias (neutropenia febril).
- ◉ Ante todo paciente con neutropenia febril es fundamental iniciar, de forma precoz, una cobertura empírica frente a *Pseudomonas aeruginosa*.
- ◉ En presencia de ciertos factores de riesgo (dispositivos intravasculares, mucositis extensa o profilaxis previa con quinolonas), se debe asociar, simultáneamente, cobertura frente a cocos gram-positivos (fundamentalmente estreptococos del grupo viridans y *Staphylococcus aureus*).
- ◉ Si no se produce la defervescencia al cabo de 3-5 días del tratamiento antibiótico empírico (neutropenia febril refractaria), es preciso sospechar una infección fúngica invasora (habitualmente aspergilosis pulmonar).
- ◉ Tanto el hallazgo de un “signo del halo” en la TC torácica de alta resolución como la positividad del galactomanano sérico en un paciente neutropénico obligan a iniciar un tratamiento antifúngico frente a *Aspergillus*, incluso en ausencia de otras manifestaciones clínicas.
- ◉ La inmunodeficiencia humoral adquirida se relaciona con determinadas neoplasias (leucemia linfática crónica, mieloma múltiple) y fármacos (anticonvulsivantes, mofetil-micofenolato, anticuerpos monoclonales dirigidos frente a CD20 o sales de oro).
- ◉ La hipogammaglobulinemia y la esplenectomía aumentan el riesgo de infección por bacterias encapsuladas (neumococo, meningococo y *Haemophilus influenzae* tipo b).
- ◉ La inmunodeficiencia celular aparece en pacientes con infección VIH, tratamiento crónico con esteroides, alcoholismo, hepatopatía crónica, malnutrición, enfermedad de Hodgkin y edades extremas.
- ◉ Las infecciones en pacientes con inmunodeficiencia de tipo celular se deben a microorganismos intracelulares.
- ◉ En el UDVP el microorganismo más frecuente es *S. aureus*, cuyo tratamiento empírico debe realizarse con cloxacilina o cefazolina en presencia de un cuadro febril sin focalidad de más de 24 horas de evolución (asumiendo como más probable el diagnóstico de endocarditis tricuspídea).

El sistema inmunitario es el encargado de la defensa del organismo frente a la agresión de los distintos patógenos. De este modo, las inmunodeficiencias, ya sean funcionales o cuantitativas, primarias o adquiridas, favorecen la aparición de diversos tipos de infección según sea su naturaleza (Tabla 13.1).

13.1. Déficit de inmunidad humoral

Este déficit incluye una serie de enfermedades:

- **Deficiencia selectiva de inmunoglobulina A.** Globalmente es la más frecuente de las inmunodeficiencias primarias en nuestro medio (su prevalencia se estima aproximadamente en 1 caso por cada 500 habitantes). No obstante, en la mayoría de los sujetos cursa de modo asintomático. La única alteración en estos pacientes es la presencia de niveles séricos bajos o indetectables de IgA (habitualmente < 7 mg/dL). Es preciso recordar que la mayor parte de la IgA se encuentra en las secreciones mucosas (nasales o pulmonares, saliva, lágrimas, leche materna y secreciones de los tractos urogenital e intestinal). La deficiencia selectiva de IgA se asocia típicamente a la enfermedad celíaca. El cuadro que característicamente acompaña a este trastorno es la infestación intestinal por *Giardia lamblia*. Más raramente puede asociarse a otitis, sinusitis y diarreas de repetición. Se han descrito cuadros de anafilaxia tras la administración de hemoderivados o de preparados de inmunoglobulinas por vía parenteral, debido a la presencia de aloanticuerpos preformados de tipo IgE dirigidos frente a la IgA. Por ese motivo, la terapia de reposición con inmunoglobulinas está formalmente contraindicada. En algunos casos se describe la evolución al cabo del tiempo a una inmunodeficiencia variable común, con la aparición de deficiencias en otras clases de inmunoglobulinas.

Recuerda

- La deficiencia selectiva de inmunoglobulina A constituye la forma de inmunodeficiencia primaria más frecuente en nuestro medio, y generalmente cursa de modo asintomático. Es muy frecuente su asociación con la enfermedad celíaca.

- **Otras formas de hipogammaglobulinemia.** La hipogammaglobulinemia puede constituir un trastorno primario (la más importante es la inmunodeficiencia variable común) o adquirido (asociado a neoplasias hematológicas como el mieloma múltiple o la leucemia linfática crónica o a algunos fármacos, tales como los esteroides, rituximab, fenitoína, mofetil-micofenolato, carbamazepina, sales de oro o sulfasalazina). Si bien las células plasmáticas no expresan CD20 en su superficie, la deplección de los linfocitos B inducida por el tratamiento con rituximab o con otros anticuerpos monoclonales anti-CD20 (ofatumumab, obinutuzumab, ocrelizumab), puede producir hipogammaglobulinemia a medio y largo plazo. Las infecciones características en estos pacientes son las causadas por bacterias encapsuladas (*Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* y *Haemophilus influenzae* tipo b).

Recuerda

- El tratamiento prolongado con rituximab y otros anticuerpos monoclonales dirigidos frente a CD20 se asocia al desarrollo de hipogammaglobulinemia.

- **Esplenectomía.** Los pacientes esplenectomizados o con asplenia funcional presentan un mayor riesgo de bacteriemia y sepsis grave por bacterias encapsuladas (los anticuerpos opsonizantes capaces de unirse a los polisacáridos de la cápsula bacteriana se sintetizan en la zona marginal del bazo a través de un mecanismo independiente de los linfocitos T), por lo que deben recibir vacunación frente a neumococo, meningococo y *H. influenzae* tipo b. Las bacteriemias por *Capnocytophaga canimorsus* (bacilo gramnegativo microaerófilo, que puede ser inoculado tras la mordedura de perro) y por *Bordetella holmesii* son también características del paciente esplenectomizado ► MIR 17-18, 118. Algunas infecciones producidas por parásitos que invaden y deforman los hematíes, como el paludismo, la erliquiosis y la babesiosis, revisten cursos más graves y con mayor índice de parasitemia en estos individuos (el bazo es el órgano en el que quedan "atrapados" esos eritrocitos deformados, con lo que su ausencia hace que esas células infectadas sigan circulando y agravando la enfermedad). Por último, también se ha comprobado una mayor incidencia de enfermedad tromboembólica en estos pacientes.

TIPO	ENFERMEDADES ASOCIADAS	INFECCIONES CARACTERÍSTICAS
Inmunodeficiencia humoral	Formas primarias: inmunodeficiencia variable común, deficiencia selectiva de IgA Formas adquiridas: mieloma múltiple, leucemia linfática crónica, fármacos (MMF, anticonvulsivantes, sales de oro, agentes anti-CD20)	Bacterias encapsuladas (<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b, <i>Neisseria meningitidis</i>), <i>Giardia lamblia</i> (deficiencia selectiva de IgA)
Inmunodeficiencia celular	Formas primarias: síndrome de DiGeorge, síndrome de ataxia-telangiectasia, déficit idiopático de linfocitos T-CD4 Formas adquiridas: infección por VIH, edad avanzada, malnutrición, hepatopatía crónica, linfoma de Hodgkin, fármacos (corticoterapia prolongada, tacrolimus, ciclosporina)	<i>Listeria monocytogenes</i> , micobacterias, herpesvirus (CMV, VVZ), parásitos intracelulares (<i>Toxoplasma gondii</i>), hongos (<i>Pneumocystis jirovecii</i> , <i>Cryptococcus</i>)
Deficiencia de factores de complemento	Formas adquiridas: hepatopatía avanzada, tratamiento con eculizumab o ravulizumab (anticuerpos monoclonales dirigidos al factor C5)	<i>Streptococcus pneumoniae</i> y cuadros lupus-like (déficit de factores iniciales de activación) <i>Neisseria meningitidis</i> y <i>N. gonorrhoeae</i> (déficit del complejo de ataque a membrana C5b-C9)
Neutropenia	Formas adquiridas: quimioterapia (particularmente tratamiento de inducción de LMA), trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos con desarrollo de enfermedad de injerto contra huésped	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> y otros bacilos gramnegativos, <i>Staphylococcus aureus</i> , hongos (<i>Aspergillus</i>)
Alteración de la fagocitosis	Formas primarias: síndrome de Job (hipergammaglobulinemia E), síndrome de Chediak-Higashi, enfermedad granulomatosa crónica	<i>Staphylococcus aureus</i> , otros microorganismos catalasa-positivos en la enfermedad granulomatosa crónica (<i>Nocardia</i> , <i>Serratia</i> , <i>Burkholderia</i> , <i>Aspergillus</i>)
Esplenectomía	Formas primarias: asplenia congénita Formas adquiridas: posquirúrgica, asplenia funcional (β -talasemia, anemia de células falciformes, linfomas con infiltración esplénica otras hemopatías)	Bacterias encapsuladas (<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> tipo b, <i>N. meningitidis</i>), <i>Capnocytophaga canimorsus</i> , <i>Bordetella holmesii</i> , parásitos (<i>Plasmodium</i> , <i>Toxoplasma</i> , <i>Babesia</i>)

Tabla 13.1. Enfermedades subyacentes e infecciones característicamente asociadas a las distintas formas de inmunodeficiencia.



Recorda

- Todo paciente esplenectomizado o con asplenia funcional debe ser vacunado frente a las bacterias encapsuladas (neumococo, meningococo y *Haemophilus influenzae* tipo b).

Recorda

- La presencia de cuerpos de Howell-Jolly en el frotis de sangre periférica sugiere la presencia de asplenia (anatómica o funcional).

13.2. Déficit de inmunidad celular

Este déficit se manifiesta en distintos grados y contextos.

■ Primarios

- **Síndrome de DiGeorge** (o síndrome velocardiofacial). Es consecuencia de un defecto en el desarrollo embrionario de las estructuras derivadas del tercer y cuarto arcos faríngeos, que se asocia característicamente a una delección en el brazo largo del cromosoma 22 (22q11). La alteración de las glándulas paratiroides justifica el hipoparatiroidismo de estos niños, con hipocalcemia y tetania en el período neonatal. La alteración de estructuras vasculares y faciales derivadas de esos arcos explica las anomalías de los vasos supraaórticos (en forma de cardiopatía congénita) y la facies peculiar. El timo deriva también de esas estructuras embrionarias, y es el órgano donde fisiológicamente maduran los linfocitos T, por lo que también se ve profundamente afectada la inmunidad celular. El pronóstico vital, no obstante, suele estar condicionado por la gravedad de la cardiopatía congénita.
- **Síndrome de ataxia-telangiectasia**. Es un cuadro congénito de transmisión autosómica recesiva (gen *ATM*) que se asocia a ataxia cerebelloso progresiva, telangiectasias oculocutáneas, trastornos oculares (nistagmo) e hipoplasia del timo (y, por tanto, alteración de la inmunidad celular). El riesgo de neoplasias, particularmente hematológicas, está aumentado debido a un defecto en los mecanismos celulares de reparación del ADN.
- **Déficit idiopático de linfocitos T-CD4**. Suele asociarse a un riesgo de infección proporcionalmente menor respecto al observado en pacientes con infección VIH y recuentos similares de linfocitos T-CD4.

■ Adquiridos

La alteración adquirida más importante de la inmunidad celular es la infección por el VIH. También se producen alteraciones de la inmunidad celular en determinadas neoplasias hematológicas tales como el linfoma de Hodgkin (en este caso, la infección típica es la producida por *Listeria monocytogenes*), en pacientes que reciben tratamiento prolongado con esteroides o con fármacos inhibidores de la calcineurina (ciclosporina o tacrolimus), hepatopatías crónicas, malnutrición, y en las edades extremas de la vida (especialmente en el anciano, como consecuencia de un proceso de inmunosenescencia).

Recorda

- *Listeria monocytogenes* es causa de meningitis en sujetos con alteración de la inmunidad celular (p. ej., receptores de trasplante de órgano sólido o pacientes con linfoma de Hodgkin) y su tratamiento de elección es la ampicilina.

Los microorganismos que producen infección en pacientes con alteración de la inmunidad celular son los de naturaleza intracelular: micobacterias, bacterias como *L. monocytogenes*, virus (particularmente pertenecientes a la familia *Herpesviridae*, como CMV o VVZ), hongos (*Pneumocystis jirovecii*, *Cryptococcus*) y parásitos (*Toxoplasma gondii*).

13.3. Déficit de factores del sistema del complemento

Relacionados con el este sistema se encuentran:

- **Déficit en las vías iniciales de activación** (clásica, alternativa o asociada a la lectina). Debido a la alteración en la capacidad de opsonización del complemento, predominan las infecciones por bacterias encapsuladas, particularmente *S. pneumoniae*. También es característico un cuadro *lupus-like*, que aparece como consecuencia del depósito de inmunocomplejos que no son aclarados debido a la activación alterada de la vía clásica.
- **Déficit en la vía final común o complejo de ataque de membrana** (elementos C5b a C9). En estos sujetos son características las infecciones por *Neisseria meningitidis* (son frecuentes los cuadros de meningococemia crónica que, en ocasiones, progresan a meningitis) y *N. gonorrhoeae* (en forma de infección gonocócica diseminada, con fiebre, artralgias, tenosinovitis y lesiones periarticulares). El tratamiento con eculizumab o ravulizumab (anticuerpos monoclonales dirigidos frente a la fracción C5 del complemento, empleados en la hemoglobinuria paroxística nocturna o el síndrome hemolítico urémico atípico) se asocia igualmente a un riesgo incrementado de infección meningocócica y gonocócica diseminadas.

Recorda

- Los pacientes que vayan a recibir eculizumab o ravulizumab (anticuerpos monoclonales dirigidos frente a la fracción C5) deben ser previamente sometidos a vacunación antimeningocócica. También se recomienda administrar profilaxis antibiótica durante las primeras semanas.

13.4. Alteración de la fagocitosis

Relacionadas con la alteración de la fagocitosis se reconocen estas enfermedades:

- **Síndrome de Job o hipergammaglobulinemia E**. Se hereda por un mecanismo autosómico dominante en el que existe una alteración de la vía de señalización intracelular STAT3. Cursa con dermatitis ecematosa crónica, infecciones y abscesos cutáneos recurrentes por *Staphylococcus aureus*, candidiasis mucocutánea crónica, neumatoceles y neumonías quísticas, alteraciones esqueléticas y del tejido conjuntivo, facies peculiar y eosinofilia en sangre periférica.

El hallazgo analítico más característico es la presencia de títulos muy elevados de IgE. Una causa frecuente de mortalidad es el infarto agudo de miocardio tras la rotura o trombosis de aneurismas de las arterias coronarias.

- **Síndrome de Chediak-Higashi.** De transmisión autosómica recesiva, se debe a una alteración en la formación de los lisosomas y de las organelas especializadas de determinados tipos celulares que derivan de ellos (como los melanosomas o los gránulos plaquetarios). Cursa con albinismo parcial oculocutáneo, fotofobia y nistagmo rotatorio u horizontal secundarios a la hipopigmentación del iris, alteraciones de la hemostasia (plaquetas hipogranulares), trastornos neurológicos e infecciones de repetición por *S. aureus*.

- **Enfermedad granulomatosa crónica.** Se debe a una alteración de los neutrófilos y de otras células especializadas en la fagocitosis, que son incapaces de sintetizar peróxido de hidrógeno (H_2O_2) por un defecto en la actividad del complejo enzimático NADPH-oxidasa. Este defecto posibilita que en el interior de los fagolisosomas proliferen microorganismos catalasa-positivos (típicamente, *S. aureus*, *Serratia*, *Nocardia*, *Burkholderia* o *Aspergillus nidulans*), dando lugar a infecciones granulomatosas supurativas crónicas.

Puede transmitirse de forma autosómica recesiva o ligada al cromosoma X. Se diagnostica mediante la prueba de reducción del azul de tetrazolio o, recientemente, mediante la medición cuantitativa del *burst* (estallido) respiratorio en neutrófilos. Los pacientes deben recibir profilaxis antibiótica y antifúngica, a pesar de lo cual su esperanza vital está limitada a las primeras décadas. En ocasiones se ha recurrido de forma exitosa al trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

Recordar

- La enfermedad granulomatosa crónica predispone únicamente a la infección por microorganismos catalasa-positivos, entre los que destaca *Staphylococcus aureus* y *Aspergillus*.

13.5. Neutropenia

La neutropenia es una entidad cada vez más frecuente, habitualmente secundaria a la administración de tratamientos citostáticos en pacientes con neoplasias hematológicas. Las infecciones más graves aparecen con recuentos de neutrófilos menores de 500 células/ μ L. Debido a la ausencia de neutrófilos que acudan al lugar donde se está produciendo la infección, la reacción inflamatoria que se produce es escasa y, por tanto, los síntomas clínicos son mínimos o inexistentes, desarrollándose cuadros muy graves cuya única manifestación es la fiebre (**neutropenia febril**). En este escenario la determinación del origen preciso de la fiebre pasa a un segundo plano, pues toda investigación debe ser supeditada a la precocidad en la administración del tratamiento antibiótico.

El escenario que se asocia a mayor riesgo de infección son los tratamientos de inducción a la remisión en la leucemia mieloide aguda (habitualmente basados en la combinación de una antraciclina y un análogo de pirimidinas como el arabinósido de citosina),

En el paciente con neutropenia y fiebre, las bacterias que típicamente producen infección (y que resulta necesario cubrir de forma empírica mediante

antibioterapia precoz) son los bacilos gramnegativos, en particular, *Pseudomonas aeruginosa*.

La cobertura específica frente a cocos grampositivos (estreptococos del grupo viridans y *S. aureus*) se debería considerar en pacientes con dispositivos intravasculares (como catéteres venosos centrales permanentes) o mucositis intensa (que favorece la bacteriemia por cocos grampositivos de la cavidad oral), que hayan recibido profilaxis previa con quinolonas, o que presenten inestabilidad hemodinámica (*shock séptico*).

El proceso gastrointestinal más característico de estos pacientes es la enterocolitis neutropénica, que consiste en una forma de extensa mucositis que afecta a todo el tubo digestivo y que puede complicarse con fenómenos de edema de pared y microperforación del ciego (tiflitis), con translocación bacteriana asociada. En la TC abdominal es típica la imagen "en diana" en la localización teórica del ciego (**Figura 13.1**).

El tratamiento consiste en reposo digestivo absoluto, nutrición parenteral y cobertura antibiótica frente a *P. aeruginosa*.



Figura 13.1. Tiflitis en un paciente neutropénico: TC abdominal en la que se aprecia la típica imagen "en diana" en la localización teórica del ciego.

Recordar

- En un paciente neutropénico con fiebre y dolor en la fosa ilíaca derecha hay que sospechar la presencia de una tiflitis.

Si una vez transcurridos 3-5 días desde el inicio del tratamiento antibiótico empírico (con cobertura frente a *Pseudomonas* y, si procediera, cocos grampositivos), el paciente continúa febril y los hemocultivos han sido negativos (**neutropenia febril refractaria**), se debe asumir que el agente responsable del cuadro es un microorganismo de naturaleza no bacteriana. Por ese motivo será preciso asociar una cobertura antifúngica empírica frente a *Aspergillus*. Con esta finalidad puede recurrirse a una equinocandina, a un azol con actividad frente a hongos filamentosos (voriconazol o isavuconazol) o a la anfotericina B liposomal. El tratamiento se debe mantener hasta que desaparezca la fiebre o el paciente se recupere de la neutropenia (**Figura 13.2**).



La presencia de lesiones sugestivas en la TC torácica (el denominado "signo del halo") (Figura 13.3) o la detección del antígeno galactomanano (polisacárido presente en la pared del *Aspergillus*) en sangre permiten el diagnóstico precoz de la aspergilosis invasora en el paciente neutropénico y justifican el inicio precoz del tratamiento antifúngico, aun en ausencia de fiebre o de otras manifestaciones clínicas. Esta estrategia es también denominada de "tratamiento anticipado", en oposición a la estrategia de "tratamiento empírico" en la que solo se inicia el tratamiento antifúngico en caso de neutropenia febril refractaria ► MIR 13-14, 111. Conforme va recuperándose el recuento de neutrófilos, no es infrecuente que la zona del halo se termine cavitando, dando lugar a una imagen típica en semiluna en la TC torácica (Figura 13.4) ► MIR 17-18, 115.

El tratamiento de elección de la aspergilosis invasora es el voriconazol o el isavuconazol (mejor tolerado y con menos riesgo de interacciones farmacológicas). En los últimos años, y debido a la elevada mortalidad que acompaña a esta complicación, se ha extendido el uso de profilaxis antifúngica con posaconazol durante el período en el que el paciente permanezca neutropénico (particularmente en casos de neutropenia profunda como la que aparece durante la fase de inducción en la leucemia mieloide aguda) (Tabla 13.2).

TRATAMIENTO EMPÍRICO	Inicio del tratamiento antifúngico solo en pacientes con neutropenia febril refractaria (sin respuesta al tratamiento antibiótico empírico al cabo de 3-5 días). Implica un retraso en la administración del antifúngico, por lo que se ha visto progresivamente sustituida por otras estrategias en pacientes de alto riesgo
TRATAMIENTO ANTICIPADO	Monitorización periódica (cada 2-3 días) del galactomanano en sangre mientras dure el período de neutropenia, e inicio del tratamiento antifúngico en caso de un resultado positivo (incluso en ausencia de manifestaciones clínicas)
PROFILAXIS ANTIFÚNGICA	Administración de profilaxis con un azol de espectro extendido (habitualmente posaconazol) mientras dure la neutropenia. Es la estrategia actualmente más empleada en pacientes de alto riesgo en nuestro medio

Tabla 13.2. Estrategias empleadas para el abordaje de la aspergilosis invasora en el paciente neutropénico.

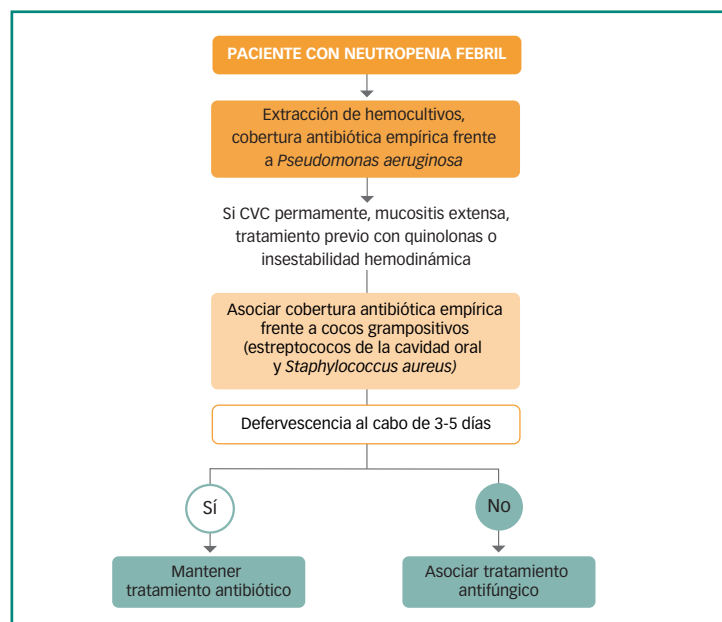


Figura 13.2. Actitud ante un paciente con neutropenia febril.

Recuerda

- La presencia del "signo del halo" en la TC torácica en un paciente neutropénico es muy sugerente de una aspergilosis pulmonar invasora y obliga a iniciar el tratamiento antifúngico.

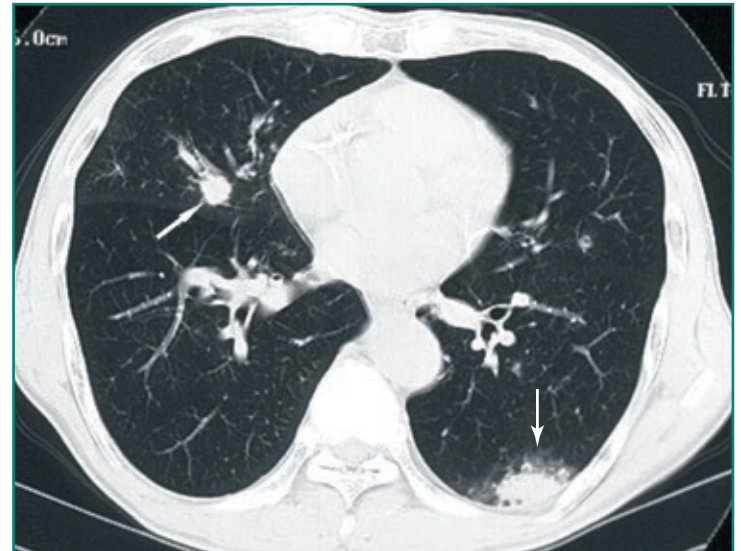


Figura 13.3. "Signo del halo" en la TC pulmonar de un paciente neutropénico con aspergilosis pulmonar invasora.

En pacientes leucémicos en fase de recuperación de la neutropenia es característica la candidiasis crónica diseminada (o hepatoesplénica), que cursa con fiebre, elevación de la fosfatasa alcalina (de origen hepático), y lesiones radiológicas en el hígado y en el bazo en forma de "ojo de buey". El tratamiento se realiza con fluconazol, puesto que *Candida albicans* es el agente más frecuentemente implicado.



Figura 13.4. TC pulmonar donde se observa una imagen de necrosis en semiluna en un paciente con aspergilosis pulmonar invasora, coincidente con la resolución progresiva de la neutropenia.

13.6. Déficit combinado de varios sistemas inmunitarios

Afectando varios sistemas inmunitarios, se distingue el **síndrome de Wiskott-Aldrich**. Este trastorno se transmite ligado al cromosoma X debido a mutaciones en el gen *WASP*, que regula la señalización y organización del citoesqueleto en las células hematopoyéticas. Asocia eccema cutáneo, trombocitopenia e infecciones de repetición.

13.7. Receptor de trasplante de órgano sólido o de progenitores hematopoyéticos

Según el tiempo transcurrido desde el trasplante, se distinguen los siguientes períodos (Tabla 13.3):

- **Primer mes postrasplante.** Se trata de pacientes hospitalizados en los que predominan las infecciones nosocomiales por bacilos gramnegativos (incluida *P. aeruginosa*) y *S. aureus*. Además, es característica la reactivación de la infección por el virus herpes simple.
- **Segundo a sexto mes postrasplante.** En esta etapa es frecuente la infección por CMV, que supone una de las complicaciones más comunes en estos pacientes. La infección por CMV puede manifestarse clínicamente en forma de síndrome viral (fiebre, astenia, mialgias y citopenias) o con afectación de órgano diana (esofagitis, colitis, hepatitis o retinitis), y el diagnóstico se realiza mediante PCR en sangre o tras la demostración de inclusiones citoplasmáticas características en la biopsia ► MIR 13-14, 57. El riesgo de infección por CMV es máximo en los receptores seronegativos que reciben un órgano procedente de un donante seropositivo (combinación "donante positivo/receptor negativo"), escenario presente en aproximadamente el 10% de los trasplantes realizados en nuestro medio ► MIR 16-17, 55. El riesgo, por el contrario, es mínimo cuando ambos son seronegativos (combinación "donante negativo/receptor negativo"). El tratamiento de elección es ganciclovir por vía intravenosa o su profármaco oral (valganciclovir). Como alternativas se puede recurrir al foscarnet o al cidofovir (ambos se administran por vía intravenosa). También se producen infecciones por otros microorganismos oportunistas como micobacterias, *Nocardia*, *Listeria*, *Cryptococcus*, *Toxoplasma* o *P. jirovecii*. El poliovirus BK puede producir cuadros de nefropatía del injerto tras el trasplante renal y de cistitis hemorrágica en receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos ► MIR 16-17, 53.
- **Después del sexto mes postrasplante.** Predominan las infecciones adquiridas en la comunidad, como las causadas por *S. pneumoniae*. El efecto a largo plazo de la inmunosupresión también incrementa, en relación con la población general, el riesgo de neoplasias de órgano sólido y de linfoma.

Recuerda

- El poliovirus JC puede producir leucoencefalopatía multifocal progresiva (particularmente en pacientes con infección avanzada por VIH), mientras que el poliovirus BK se asocia a nefropatía en receptores de trasplante renal y a cistitis hemorrágica tras el trasplante de progenitores hematopoyéticos.

PERÍODO POSTRASPLANTE	MECANISMO ETIOPATOGÉNICO PREDOMINANTE	AGENTES
Precoz (primer mes)	Exposición nosocomial	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Candida</i> , VHS
Intermedio (meses 1 a 6)	Máxima inmunodepresión celular	CMV, VVZ, tuberculosis, <i>Nocardia</i> , <i>Listeria</i> , <i>Cryptococcus</i> , <i>Toxoplasma</i> , <i>Aspergillus</i> , poliovirus BK
Tardío (a partir del 6.º mes)	Menor inmunodepresión celular, exposición a microorganismos comunitarios	Neumococo, gripe Mayor riesgo de cáncer que la población general

Tabla 13.3. Cronología de las complicaciones infecciosas en el receptor de trasplante de órgano sólido.

13.8. Usuario de drogas por vía parenteral

Globalmente, en el usuario de drogas por vía parenteral (UDVP) el microorganismo más frecuente es *Staphylococcus aureus* (por lo general, sensible a oxacilina al ser de adquisición comunitaria), bien sea en forma de infección de partes blandas (celulitis), tromboflebitis séptica, bacteriemia, endocarditis tricuspídea, espondilodiscitis o artritis séptica (que típicamente afecta a grandes articulaciones periféricas como la rodilla, el tobillo o el codo). Por tanto, el tratamiento empírico de estos cuadros debe incluir una penicilina antiestafilocócica (cloxacilina) o cefazolina (Figura 13.5).

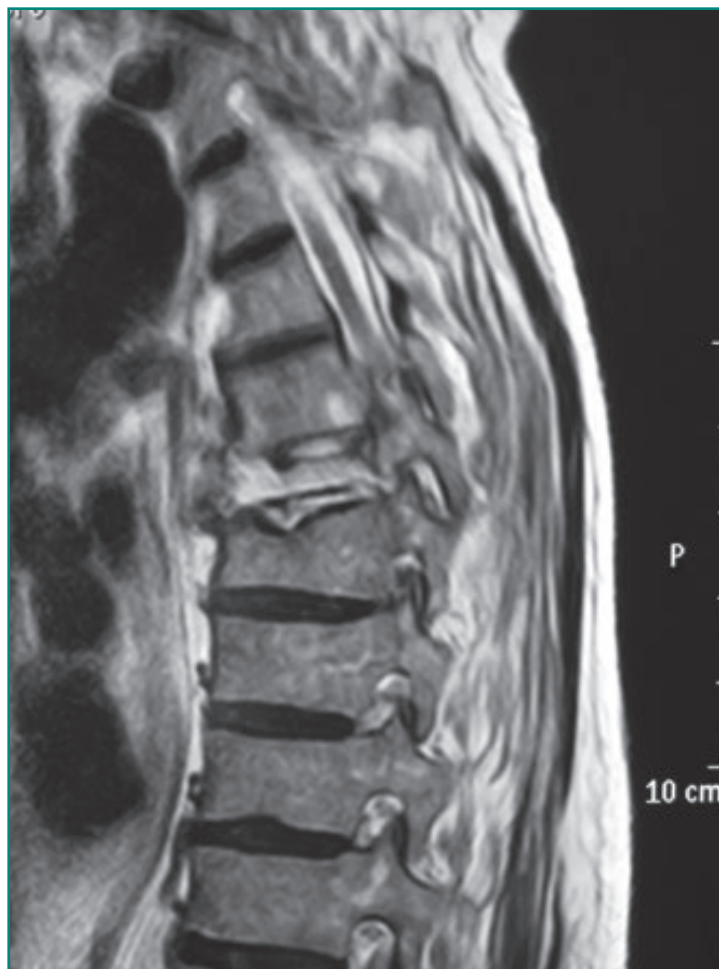


Figura 13.5. Espondilodiscitis por *Staphylococcus aureus* en un paciente UDVP en imagen sagital de RMN de columna dorsal.



Recorda

- *Staphylococcus aureus* es una bacteria muy agresiva capaz de producir embolismos sépticos y abscesos en diferentes órganos tras su diseminación por vía hematógena.

Entre otros microorganismos igualmente frecuentes en el UDVP destacan los siguientes:

- Estreptococos del grupo viridans, *Streptococcus pyogenes* y cocos grampositivos anaerobios de la flora orofaríngea (*Peptococcus*, *Peptostreptococcus*). Producen infecciones de la piel y partes blandas debido a la contaminación de la droga con la saliva, que en algunos casos (fascitis necrotizante estreptocócica) pueden ser de especial gravedad ► MIR 15-16, 104.
- *Eikenella corrodens* (bacilo gramnegativo microaerófilo saprofita de la cavidad oral). Característico de usuarios que se inyectan debajo de la piel comprimidos machacados de una anfetamina, metilfenidato, que previamente han sido solubilizados con su propia saliva en la boca. La infección cursa con fiebre y múltiples abscesos subcutáneos.
- *Pseudomonas aeruginosa* y otros bacilos gramnegativos. Pueden ocasionar bacteriemias y artritis séptica en pequeñas articulaciones axiales (esternoclavicular y sacroilíaca).
- *Candida albicans*. Da lugar a la denominada candidiasis diseminada del heroínmano o de la "heroína marrón", en relación con la mezcla de este tipo de droga con zumo de limón. Presenta una tríada característica consistente en foliculitis de la barba y del cuero cabelludo, coriorretinitis (que puede evolucionar hacia endoftalmitis, una complicación de mal pronóstico al asociarse en ocasiones a la pérdida visual irreversible) y condritis costoesternal.
- *Clostridium tetani*. Produce gangrena gaseosa (mionecrosis) a partir del punto de entrada ocasionado por la venopunción.
- Tuberculosis. Su incidencia entre pacientes UDVP es muy superior a la de la población general.

- Infecciones transmitidas por compartir jeringuillas e infecciones de transmisión sexual (hepatitis B y C, gonococia, sífilis y VIH).

Recorda

- Hay tres causas características de artritis séptica en el paciente UDVP: *Staphylococcus aureus* (afectación de grandes articulaciones periféricas), *Pseudomonas aeruginosa* (pequeñas articulaciones axiales como la esternoclavicular o la sacroilíaca) y *Candida albicans* (articulación costoesternal).

La conducta ante un UDVP que consulta por fiebre sin focalidad clara debe consistir en una actitud expectante si no hay datos de gravedad ni de inestabilidad hemodinámica y el cuadro febril presenta menos de 24 horas de duración, pues en la mayor parte de estas ocasiones se debe a la acción de pirógenos exógenos presentes en la droga o sus adulterantes.

Por el contrario, si el paciente presenta signos de afectación hemodinámica o fiebre más prolongada (más de 24 horas), tras la extracción de hemocultivos debe comenzarse el tratamiento empírico con cloxacilina o cefazolina por vía parenteral, asumiendo como altamente probable una endocarditis tricuspídea por *S. aureus*.

Recorda

- La mayor parte de los cuadros febriles de corta evolución (menos de 24 horas) y sin focalidad infecciosa aparente en un UDVP no precisan de tratamiento antibiótico.

Casos clínicos

Un hombre de 35 años, usuario activo de heroína por vía parenteral, consultó por fiebre de 5 días de evolución y dolor lumbar. La exploración mostraba a un paciente caquético con múltiples lesiones de venopunción, abscesos cutáneos y dolor al levantar el muslo izquierdo. El Gram de un absceso mostraba cocos gram-positivos en racimos. Una TC reveló un absceso del psoas. ¿Cuál es la conducta más adecuada?

- 1) Tratamiento con cloxacilina o cefazolina y drenaje mediante aspiración.
- 2) Tratamiento con vancomicina y gentamicina y aspiración.
- 3) Tratamiento con cloxacilina y rifampicina que hará innecesario el drenaje.
- 4) Tratamiento oral con ciprofloxacino y rifampicina.

RC: 1

Una mujer de 35 años es diagnosticada de una púrpura trombocitopénica idiopática. A pesar del tratamiento con esteroides e inmunoglobulinas por vía parenteral, termina requiriendo esplenectomía al cabo de 6 meses del primer episodio de trombocitopenia. En relación con la población general, esta paciente presenta mayor incidencia de infecciones graves por todos los microorganismos que se exponen, excepto uno:

- 1) *Streptococcus pneumoniae*.
- 2) *Babesia microti*.
- 3) *Plasmodium falciparum*.
- 4) *Pasteurella multocida*.

RC: 4

Una mujer de 54 años que está siendo sometida a quimioterapia por un carcinoma de mama y que unos días antes tenía 1.500 leucocitos/ μ L con 20% de segmentados, acude al hospital porque, en las últimas 12 horas, ha tenido dos picos febriles de 38,5 °C. Señale la conducta más correcta en este caso:

- 1) Se deben dar simplemente antipiréticos, pues no es probable que tenga una infección y, si se dan antibióticos, se hará que una eventual infección sea por gérmenes resistentes.
- 2) Se deben tomar múltiples hemocultivos y esperar al resultado antes de iniciar antibióticos, a fin de evitar la selección de microorganismos multirresistentes.
- 3) No se debe perder el tiempo explorando meticulosamente puesto que prácticamente nunca se encontrará el lugar de origen de la infección, por lo que basta con iniciar el tratamiento con una asociación de antibióticos, incluso sin tomar hemocultivos.
- 4) Tras explorar meticulosamente para buscar el foco infeccioso y tomar dos series, como mínimo, de hemocultivos, se debe iniciar el tratamiento con una carboxipenicilina de amplio espectro o una cefalosporina de 4.ª generación.

RC: 4



14 *Brucella, Nocardia y Actinomyces*

Orientación MIR

Es un tema poco preguntado. Se debe conocer la clínica, el diagnóstico y el tratamiento de la brucelosis. La nocardiosis y la actinomicosis tienen algunas peculiaridades que pueden ser objeto de pregunta.

Preguntas MIR

- MIR 15-16, 100
- MIR 12-13, 114

Conceptos clave

- El cuadro típico de brucelosis consiste en fiebre continua ondulante con esplenomegalia y espondilodiscitis crónica de localización lumbar. Otras manifestaciones menos frecuentes incluyen:
 - Neurobrucelosis: cuadros variados (meningoencefalitis, mielitis, procesos desmielinizantes...) en los que el LCR muestra celularidad linfocitaria.
 - Endocarditis con afectación preferente de la válvula aórtica.
 - Granulomas hepáticos y en médula ósea.
- El diagnóstico de brucelosis se realiza mediante cultivo: hemocultivo en medios especiales y con período de incubación prolongado o cultivo del aspirado de médula ósea. En espera del cultivo, la serología proporciona un diagnóstico de presunción que permite iniciar el tratamiento.
- El cuadro típico de nocardiosis consiste en la presencia de un absceso cerebral y una neumonía cavitada en un paciente inmunodeprimido (enfermedad neoplásica, corticoterapia, trasplante...).
- La actinomicosis cursa con abscesos orofaríngeos en pulmón o abdomen, que en su forma más característica fistulizan y drenan un material en forma de "gránulos de azufre" (que son muy sugestivos de actinomicosis pero no patognomónicos).
- El diagnóstico se confirma mediante la tinción y el cultivo de la muestra.

14.1. Brucelosis o fiebre de Malta

La brucelosis es una zoonosis de distribución mundial producida por bacterias del género *Brucella*, cocobacilo gramnegativo aerobio de crecimiento intracelular facultativo. Afecta a diferentes animales domésticos y salvajes, de forma que cada especie de *Brucella* tiene un reservorio preferente: *B. melitensis*, en cabras y ovejas (es la que con más frecuencia afecta al ser humano); *B. suis*, en cerdos; *B. abortus*, en bóvidos y *B. canis*, en perros.

El ser humano adquiere la infección tanto de forma indirecta, tras la ingesta de productos lácteos contaminados (leche, queso), como directa, mediante el contacto con animales enfermos (secreciones, inhalación de aerosoles).

■ Clínica

En España la brucelosis es una enfermedad todavía relativamente frecuente a pesar de los controles veterinarios, si bien su incidencia ha disminuido de forma marcada a lo largo de las últimas décadas. La clínica es muy variable y cursa, normalmente, con un cuadro febril prolongado (patrón típico de fiebre continua ondulante) acompañado de diaforesis profusa, astenia, postración, cefalea, dolores articulares, hepatoesplenomegalia, adenopatías y otros síntomas.

Es una de las posibilidades que hay que tener en cuenta en nuestro medio en el diagnóstico diferencial de la fiebre de origen desconocido, particularmente si se presenta en un contexto epidemiológico compatible. Además, produce infección crónica localizada en diferentes sistemas, siendo los más destacados los cuadros de osteomielitis (con predilección por la espondilodiscitis con afectación de la columna lumbar), orquiepididimitis, meningoencefalitis, hepatitis granulomatosa y endocarditis sobre válvula aórtica (una de las causas de endocarditis con hemocultivos aparentemente negativos).

■ Diagnóstico

El diagnóstico se realiza mediante hemocultivo o cultivo de aspirado de médula ósea, con un período de incubación prolongado (al menos una semana).

Recordar

- Ante cuadros neurológicos complejos, es habitual solicitar estudios serológicos para descartar sífilis, borreliosis de Lyme o brucelosis.

En espera del diagnóstico bacteriológico, la serología permite realizar un diagnóstico de presunción e iniciar el tratamiento. El rosa de Bengala es un test cualitativo rápido que sirve como instrumento de cribado (sensibilidad próxima al 99%), si bien el resultado positivo debe confirmarse mediante técnicas que ofrezcan resultados cuantitativos (como aglutinación, test de Coombs o ELISA).

La demostración de títulos elevados de IgM orientan hacia una exposición reciente, los títulos elevados de IgG sugieren infección activa, mientras que títulos bajos de IgG se pueden ver en sujetos con exposición previa o infección tratada.

■ Tratamiento

Se debe realizar mediante la combinación de varios antibióticos en ciclos prolongados (al menos 6 semanas). La combinación más eficaz es doxiciclina con aminoglucósido (estreptomina o gentamicina); otros antibióticos útiles son rifampicina, cotrimoxazol y fluoroquinolonas.

En embarazadas, la asociación con menor riesgo de teratogenicidad es cotrimoxazol y rifampicina, que también se puede utilizar en niños (en menores de 8 años no se debe emplear doxiciclina).

En caso de meningoencefalitis y endocarditis se recurre a la asociación de doxiciclina, rifampicina y cotrimoxazol durante un mínimo de 6 meses, añadiendo un aminoglucósido durante el primer mes en caso de endocarditis.

■ Profilaxis

La mejor estrategia para evitar la enfermedad es la vacunación del ganado y la pasteurización de la leche y sus derivados.

14.2. Nocardiosis

Nocardia es un bacilo grampositivo aerobio, filamentosamente ramificado y débilmente ácido-alcohol resistente, relacionado estructural y taxonómicamente con las micobacterias. Habita en el suelo (microorganismo telúrico) y típicamente produce infección en sujetos con algún tipo de inmunodepresión celular (infección por VIH, corticoterapia prolongada, receptores de trasplante de órgano sólido o pacientes oncohematológicos).

También puede aparecer en la enfermedad granulomatosa crónica (es una bacteria catalasa-positiva), siendo relativamente excepcional en pacientes inmunocompetentes.

■ Clínica

La afectación característica es la pulmonar y la del SNC. En el primer caso, en forma de neumonía necrotizante o absceso pulmonar de evolución subaguda y oscilante y, en el segundo caso, como abscesos cerebrales, también de evolución insidiosa.

La presentación conjunta de un absceso pulmonar y otro en el SNC en un paciente inmunodeprimido es muy típica de la nocardiosis.

También puede producir afectación cutánea, en forma de ulceraciones, celulitis, nódulos, abscesos subcutáneos o linfangitis nodular ▶ MIR 15-16, 100 y formas diseminadas, cuando se afectan dos o más órganos.

■ Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico de presunción se realiza mediante la visualización de estas bacterias filamentosas que, en su forma más característica, son débilmente ácido-alcohol resistentes, y se confirma por medio de cultivo.



El tratamiento de elección es el cotrimoxazol (en cursos prolongados de al menos 6-12 meses, según las formas clínicas). En caso de absceso cerebral, puede ser necesario asociar ceftriaxona o imipenem (con especial precaución por el riesgo de convulsiones). El linezolid es una alternativa eficaz.

Recuerda

- *Nocardia* es un bacilo gramnegativo débilmente ácido-alcohol resistente y ramificado.

14.3. Actinomicosis

La actinomicosis es una infección causada por bacterias del género *Actinomyces*, bacilos grampositivos, fila mentosos, ramificados, anaerobios (aerobios facultativos), que forman parte de la flora saprofita de la orofaringe, el colon y la vagina (Figura 14.1).

La infección se caracteriza por la formación de abscesos de evolución subaguda a nivel de la región cervicofacial (la localización más frecuente es el área perimandibular) ► MIR 12-13, 114, torácica (en forma de neumonía cavitada o empiema), abdominal (en ocasiones, secundaria a apendicitis perforada) o pélvica (en mujeres portadoras de DIU).

En cualquiera de las localizaciones es característica la tendencia a fistulizar hacia el exterior sin respetar planos anatómicos, drenando un material purulento en forma de "gránulos de azufre" (macrocolonias de *Actinomyces*) cuya presencia no debe ser considerada como patognomónica (Figura 14.2).

La visualización de la bacteria filamentososa en los gránulos (Gram o tinción de plata metenamina) o el cultivo permiten confirmar el diagnóstico.

El tratamiento de elección es la penicilina G o la amoxicilina en cursos prolongados de varios meses de duración y puede ser necesario el drenaje quirúrgico o por punción percutánea.

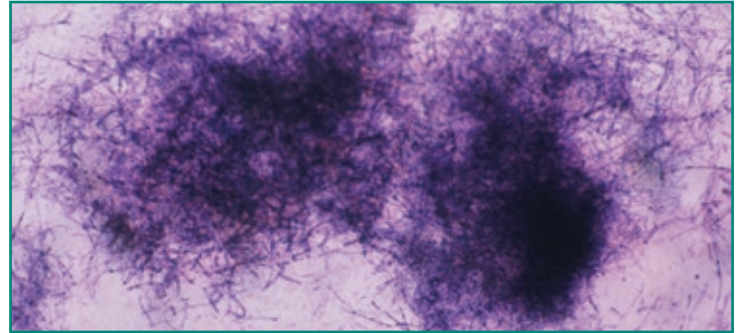


Figura 14.1. Formas filamentosas grampositivas correspondientes a *Actinomyces israelii*.



Figura 14.2. "Gránulos de azufre" en un paciente con actinomicosis.

Casos clínicos

Acude a Urgencias un varón de 35 años que refiere que a las 2 semanas de regresar de vacaciones de Arabia Saudí, donde probó leche de camella, presenta fiebre, cefalea y diaforesis nocturna de 7 días de evolución. A la exploración física destacan adenopatías axilares e inguinales, así como hepatoesplenomegalia. Ante tu sospecha diagnóstica, ¿qué prueba solicitaría?

- 1) Prueba de la tuberculina.
- 2) Tinciones de micobacterias en esputo y orina.
- 3) Prueba del rosa de Bengala.
- 4) Gram directo del líquido cefalorraquídeo.

RC: 3



Enfermedades por *Rickettsias* y microorganismos históricamente relacionados

Orientación MIR

Las dos entidades más preguntadas son la fiebre botonosa mediterránea y la fiebre Q, de las que es preciso conocer su epidemiología, clínica, diagnóstico y tratamiento. Del resto de los cuadros es conveniente adquirir una imagen general, sin necesidad de profundizar en exceso.

Preguntas MIR

► MIR 18-19, 63; MIR 18-19, 235

► MIR 17-18, 119

► MIR 14-15, 25; MIR 14-15, 26

► MIR 13-14, 60; MIR 13-14, 117

Conceptos clave

- En nuestro medio, la asociación de fiebre, exantema con afectación palmoplantar y una escara necrótica indolora ("mancha negra") tras un contacto en un medio rural en los meses cálidos es muy sugestiva de infección por *Rickettsia conorii* (fiebre botonosa mediterránea).
- La mancha negra aparece en el lugar donde tuvo lugar la mordedura de la garrapata, no es patognomónica de ninguna rickettsiosis en particular, y puede haber desaparecido de forma espontánea en el momento de la consulta.
- El tratamiento de elección de la fiebre botonosa mediterránea es la doxiciclina.
- La fiebre Q, producida por *Coxiella burnetii*, es una zoonosis que se adquiere por inhalación, sin intermediación de artrópodo vector alguno. Cursa sin exantema.
- La asociación de neumonía intersticial y afectación hepática es sugerente de fiebre Q aguda.
- El diagnóstico de la fiebre Q se realiza por serología: en la fase aguda (neumonía) existen títulos elevados de anticuerpos (inicialmente IgM, y al cabo de unas semanas IgG) frente al antígeno de fase II, mientras que en la fase crónica (endocarditis y otras formas de infección endovascular) se detectan títulos elevados ($> 1/800$) de IgG frente al antígeno de fase I.
- El tratamiento de elección en la fiebre Q es la doxiciclina, que se debe asociar a hidroxiclороquina en las infecciones crónicas.
- La angiomatosis bacilar es propia de pacientes con inmunodepresión celular (particularmente infección por VIH); está producida por *Bartonella henselae* y, menos frecuentemente por, *B. quintana*.
- La peliosis hepática es una forma de afectación visceral (sistema reticuloendotelial) por *B. henselae*.
- El diagnóstico de las infecciones por *Bartonella* se realiza mediante la visualización directa del microorganismo (tinción de Warthin-Starry), serología o PCR. El tratamiento de elección es la eritromicina.

15.1. Taxonomía

Dentro de la familia *Rickettsiaceae* se agrupaba clásicamente un grupo heterogéneo de cocobacilos gramnegativos con una serie de características comunes: son parásitos intracelulares obligados, en su mayor parte transmitidos por artrópodos, de difícil cultivo y que pueden ser visualizados mediante las tinciones de Giemsa y Giménez.

La familia *Rickettsiaceae* incluía en su momento los géneros *Rickettsia*, *Coxiella*, *Ehrlichia* y *Bartonella*. El desarrollo del análisis de ADN ha modificado radicalmente esta clasificación basada en características exclusivamente fenotípicas. De este modo, el grupo se ha reorganizado recientemente en relación a sus características filogenéticas.

Dentro de la clase *Alphaproteobacteria* se incluyen diversos órdenes:

- **Orden Rickettsiales.** Agrupa, a su vez, las siguientes familias:
 - Familia *Rickettsiaceae*: con los géneros *Rickettsia* y *Orientia* (asociados a artrópodos).
 - Familia *Ehrlichieae*: con los géneros *Ehrlichia* y *Anaplasma* (asociados a garrapatas), *Neorickettsia* (asociado a helmintos), y *Wolbachia* (asociado a artrópodos y helmintos, puede contribuir al cuadro clínico de algunas filariasis).
- **Orden Rhizobiales.** Incluye la familia *Bartonellaceae*, donde se localiza el género *Bartonella*.

Dentro de la clase *Gammaproteobacteria* se incluye el género *Coxiella*, por tanto muy alejado filogenéticamente del orden *Rickettsiales* (dentro de las gammaproteobacterias se agrupan también los géneros *Legionella*, *Vibrio* y *Francisella*, entre otros).

15.2. Fiebres manchadas y fiebres tíficas

Las fiebres manchadas son un conjunto de enfermedades provocadas por especies del género *Rickettsia* que se caracterizan por cursar con exantema. Existen fiebres manchadas endémicas en todos los continentes, cada una de ellas ocasionada por una especie específica. Por ejemplo, *Rickettsia rickettsii*, transmitida por una garrapata, es endémica en todo el continente americano y provoca la denominada "fiebre manchada de las Montañas Rocosas". *Rickettsia akari*, transmitida por un ácaro del ratón y de distribución mundial, cursa con un exantema varioliforme. Diversas especies, como *R. raoultii*, *R. rioja* (identificada por primera vez en La Rioja) y *R. slovaca*, transmitidas por garrapatas del género *Dermacentor*, producen un cuadro denominado DEBONEL o TIBOLA (eritema necrótico de localización cefálica y linfadenopatía regional, más frecuente en niños y mujeres durante los meses fríos) (Tabla 15.1).

Fiebre botonosa mediterránea	<i>Rickettsia conorii</i>
Fiebre de las Montañas Rocosas	<i>Rickettsia rickettsii</i>
DEBONEL	<i>Rickettsia rioja</i> , <i>R. raoultii</i> , <i>R. slovaca</i>
Tifus de los matorrales	<i>Orientia tsutsugamushi</i>
Rickettsiosis pustulosa	<i>Rickettsia akari</i>
Tifus endémico o murino	<i>Rickettsia typhi</i>
Tifus exantemático o epidémico	<i>Rickettsia prowazekii</i>
Erliquiosis monocítica	<i>Ehrlichia chaffeensis</i>
Erliquiosis granulocítica	<i>Ehrlichia ewingii</i>

Tabla 15.1. Cuadros producidos por bacterias del orden *Rickettsiales*.

- En nuestro medio, el cuadro más relevante es, con diferencia, el de la fiebre botonosa mediterránea, producida por *R. conorii* y transmitida por la garrapata marrón del perro (*Rhipicephalus sanguineus*). Produce una lesión cutánea característica en el punto de inoculación, la llamada "mancha negra" (*tache noir*). Esta lesión no debe ser considerada patognomónica de esta entidad, pues también aparece en otras rickettsiosis transmitidas por garrapatas. La fiebre botonosa mediterránea es más frecuente durante el verano y los primeros meses del otoño (Figura 15.1 y Figura 15.2) ▶ MIR 14-15, 25; MIR 14-15, 26.



Figura 15.1. Lesión de inoculación de una rickettsiosis: mancha negra.

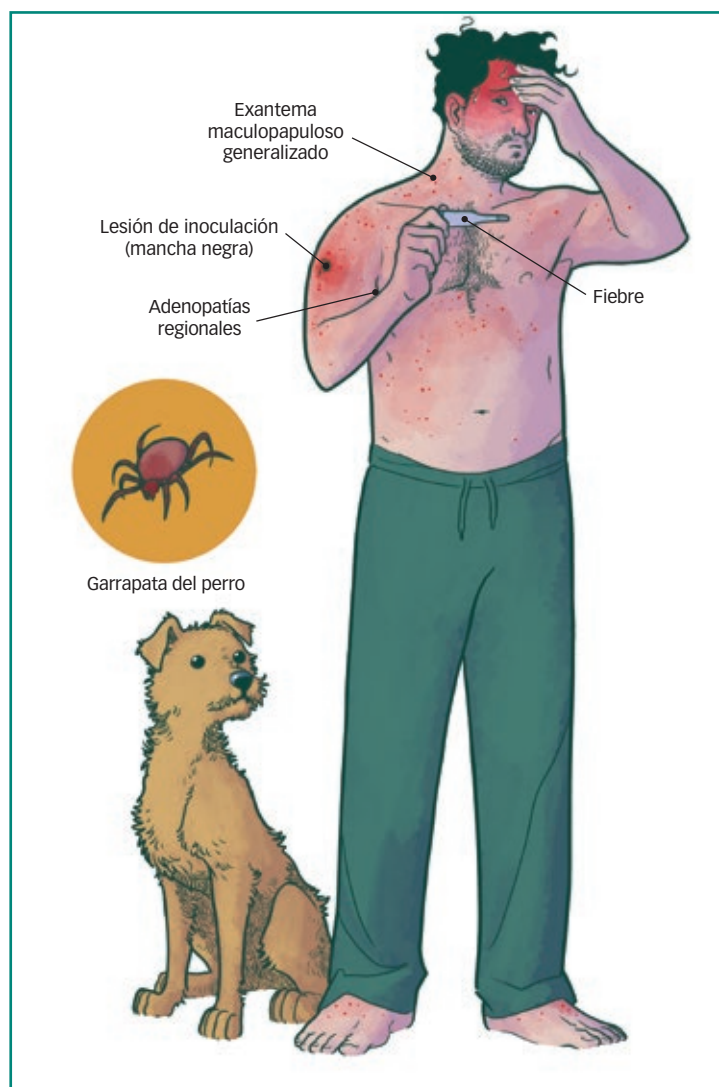


Figura 15.2. Fiebre botonosa mediterránea.



Recuerda

- La fiebre botonosa mediterránea, producida por *Rickettsia conorii*, es la rickettsiosis más frecuente en nuestro medio; se transmite por la garrapata marrón del perro y produce una lesión típica (aunque no patognomónica) en el punto de inoculación conocida como “mancha negra”.

Dentro de las rickettsiosis del grupo tífico se pueden distinguir cuatro entidades:

- **Tifus endémico o murino.** Producido por *R. typhi* y transmitido por la pulga de la rata (*Xenopsylla cheopis*).
- **Tifus epidémico.** El agente etiológico es *R. prowazekii* y se transmite por el piojo humano de la ropa (*Pediculus humanus* var. *corporis*).
► MIR 13-14, 117.
- **Enfermedad de Brill-Zinsser.** Consiste en una reactivación tardía del tifus epidémico, tras quedar acantonada la *Rickettsia* durante un tiempo prolongado en los ganglios linfáticos.
- **Tifus de los matorrales.** Es endémica del Sudeste Asiático y está producida por *Orientia tsutsugamushi*.

Recuerda

- La presencia de un exantema que afecte a palmas y plantas obliga a considerar el siguiente diagnóstico diferencial: fiebre botonosa mediterránea, sífilis secundaria o fiebre por mordedura de rata.

El cuadro clínico es muy similar en todas las enfermedades anteriores: fiebre, malestar general, mialgias generalizadas, cefalea intensa y, característicamente, lesiones cutáneas eritematosas que afectan a palmas y plantas.

Ante un cuadro clínico sugestivo, es necesario indagar sobre el antecedente epidemiológico compatible. En el caso de la fiebre botonosa mediterránea, el contacto reciente con perros en un ambiente rural puede ser útil, además de buscar la mancha negra (típicamente es indolora y en muchas ocasiones habrá desaparecido de forma espontánea antes de que se manifieste el exantema).

El género *Rickettsia* tiene tropismo por el endotelio vascular. Esta circunstancia justifica otras manifestaciones que se producen en caso de infecciones muy graves, como edemas generalizados, fenómenos hemorrágicos, fracaso renal prerrenal por hipovolemia, edema pulmonar no cardiogénico por lesión del endotelio de los vasos pulmonares, o encefalopatía por edema cerebral (tifus es una palabra derivada del griego que significa “estupor”). Si bien en sujetos previamente sanos el pronóstico es favorable, la mortalidad de la fiebre botonosa mediterránea en pacientes diabéticos, alcohólicos, cirróticos o inmunodeprimidos puede ser del 50%.

El diagnóstico de las rickettsiosis es serológico. Hace años se empleaba la reacción de Weil-Felix, que resultaba negativa en la enfermedad de Brill-Zinsser (forma recurrente de tifus epidémico) y en la fiebre Q. El tratamiento de elección es la doxiciclina asociada a corticoides en las formas graves. Alternativamente pueden emplearse fluoroquinolonas.

Recuerda

- Son tres las enfermedades que se transmiten a través del piojo de la ropa (*Pediculus humanus* var. *corporis*): el tifus exantemático (*Rickettsia prowazekii*), la fiebre de las trincheras (*Bartonella quintana*) y la fiebre recurrente transmitida por piojos (*Borrelia recurrentis*).

15.3. Erliquiosis humanas

En el ser humano podemos distinguir dos tipos de erliquiosis:

- **Erliquiosis monocítica.** Producida por *Ehrlichia chaffeensis* y transmitida por la mordedura de determinadas garrapatas. Se circunscribe fundamentalmente a Estados Unidos. Ocasiona un cuadro clínico similar a las rickettsiosis, que en las formas graves cursa con infiltrados pulmonares, afección neurológica e insuficiencia renal, alteración bioquímica hepática, trombopenia, neutropenia y linfopenia.
- **Erliquiosis granulocítica.** Su agente etiológico es *Anaplasma phagocytophilum* y se transmite también por garrapatas (*Ixodes* entre otras). Da lugar a un cuadro clínico seudogripal asociado a citopenias.

El diagnóstico de ambas entidades es serológico, mediante PCR o visualización del germen (“mórulas”) en el citoplasma de los neutrófilos o de los monocitos en una extensión de sangre periférica. El tratamiento se realiza con tetraciclinas.

15.4. Fiebre Q

La fiebre Q es una zoonosis de distribución universal que solo accidentalmente afecta al ser humano. Su agente causal es *Coxiella burnetii*, un coccobacilo gramnegativo intracelular obligado que se transmite al ser humano por contacto directo con su huésped habitual (normalmente vacas, ovejas o cabras) o mediante la inhalación de seudoesporas. A diferencia de las rickettsiosis, no existe un artrópodo vector. Tampoco se transmite de persona a persona. ► MIR 18-19, 63.

Clínicamente se pueden distinguir dos fases:

- La **fase aguda**, que se caracteriza por un cuadro de fiebre, astenia, cefalea y trombopenia, sin lesiones cutáneas, y con afectación pulmonar (en forma de neumonía que, radiológicamente, presenta múltiples opacidades redondeadas) y hepática, con la formación de granulomas “en rosquilla” (hasta un tercio de los casos se puede complicar con hepatitis). La fiebre Q aguda suele tener buen pronóstico, aunque en un porcentaje de pacientes puede evolucionar hacia la cronicación. ► MIR 18-19, 235; MIR 17-18, 119.
- La **fase crónica**, cuya lesión característica es la endocarditis (con hemocultivos negativos), que afecta de forma preferente a la válvula aórtica. En esta fase crónica también se pueden producir otras formas de infección endovascular.

Recuerda

- *Coxiella burnetii* y *Bartonella quintana* son microorganismos a considerar como causantes de las endocarditis con hemocultivos negativos.

Recorda

- La fiebre Q se adquiere por contacto directo con los animales hospedadores o mediante la inhalación de seudoesporas de *Coxiella burnetii*, sin que medie ningún vector.

El diagnóstico es serológico, con la peculiaridad de que *C. burnetii* tiene dos formas antigénicas, fase I y fase II, que varían según el estadio de la enfermedad. Si el paciente presenta un cuadro clínico compatible con la fase aguda, el diagnóstico se confirma mediante la detección de anticuerpos (inicialmente IgM y, al cabo de unas semanas, IgG) contra antígenos de la fase II, mientras que en la crónica se detectan, además, anticuerpos de clase IgG contra antígenos de fase I. La demostración de títulos elevados (> 1/800) de IgG dirigidos frente a los antígenos de fase I es un criterio diagnóstico de endocarditis.

Este diagnóstico también puede realizarse mediante una PCR en sangre. El tratamiento de elección es la doxiciclina, a la que deberá asociarse hidroxycloquina en el caso de endocarditis u otras formas crónicas (se ha comprobado que la hidroxycloquina aumenta el pH en el interior de los fagolisosomas, potenciando así la acción de la doxiciclina).

15.5. Infecciones por *Bartonella*

Las tres especies de *Bartonella* más relevantes son *B. quintana*, *B. henselae* y *B. bacilliformis*. Son microorganismos de lento crecimiento, que requieren medios especiales para su aislamiento.

- *Bartonella quintana*. Transmitida por piojos, causa la denominada "fiebre quintana o de las trincheras" (descrita inicialmente en la Primera Guerra Mundial), endocarditis y, en personas con inmunodepresión celular, angiomatosis bacilar.

Recorda

- La presencia de una endocarditis con hemocultivos negativos en un indigente con lesiones cutáneas por rascado sugerentes de pediculosis obliga a descartar una infección por *B. quintana*.

- *Bartonella henselae*. Causa angiomatosis bacilar en pacientes con inmunodepresión celular (cuando las lesiones se localizan en el sistema reticuloendotelial, se denomina peliosis hepática) y la "enfermedad por arañazo de gato" en sujetos inmunocompetentes ► MIR 13-14, 60.
- *Bartonella bacilliformis*. Se transmite por un mosquito del género *Lutzomyia*. Es endémica en regiones andinas de Perú, Colombia y Ecuador y causa la fiebre de Oroya (enfermedad de Carrión) y la verruga peruana. La fiebre de Oroya es la manifestación inicial de la infección por *B. bacilliformis* y cursa con anemia hemolítica. En el período de convalecencia, semanas o meses después de la resolución de la infección aguda, los pacientes desarrollan las lesiones cutáneas de la verruga peruana (de aspecto vascularizado y parecidas a las de la angiomatosis bacilar).

Recorda

- La presencia de fiebre y anemia hemolítica en un paciente que proviene de un área endémica (cordillera andina) sugiere una infección por *Bartonella bacilliformis*.

El diagnóstico se lleva a cabo habitualmente mediante la visualización directa de *Bartonella* en las lesiones (tinción argéntica de Warthin-Starry), serología o PCR. El tratamiento se realiza con eritromicina, asociándose doxiciclina en los casos de endocarditis. Alternativamente se ha descrito el uso de aminoglucósidos o quinolonas.

Casos clínicos

Un hombre de 45 años acudió al área de Urgencias de un hospital por fiebre elevada y exantema maculopapuloso generalizado, incluyendo palmas y plantas. El paciente vive en el campo con perros frecuentemente parasitados por garrapatas. Señale la enfermedad a la que se refiere, el microorganismo causante y el tratamiento adecuado:

- 1) Fiebre botonosa mediterránea, *Rickettsia conorii*: doxiciclina.
- 2) Kala-azar, *Leishmania donovani*: antimoniales.
- 3) Dengue, *Aedes aegypti*: tratamiento sintomático.
- 4) Fiebre Q, *Coxiella burnetii*: doxiciclina.

RC: 1



Enfermedades por virus

Orientación MIR

El aspecto más preguntado ha sido el síndrome mononucleósido (particularmente, la infección por el virus de Epstein-Barr). En las últimas convocatorias están adquiriendo especial relevancia las arbovirosis.

Preguntas MIR

- ▶ MIR 23-24, 168
- ▶ MIR 22-23, 86; MIR 22-23, 208
- ▶ MIR 21-22, 174; MIR 21-22, 176
- ▶ MIR 19-20, 149
- ▶ MIR 18-19, 110
- ▶ MIR 16-17, 27-OF; MIR 16-17, 55; MIR 16-17, 104; MIR 16-17, 110-DM
- ▶ MIR 15-16, 53; MIR 15-16, 102
- ▶ MIR 14-15, 128; MIR 14-15, 129; MIR 14-15, 205
- ▶ MIR 13-14, 38-GC; MIR 13-14, 48; MIR 13-14, 120; MIR 13-14, 112
- ▶ MIR 12-13, 217

Conceptos clave

- El síndrome mononucleósico se caracteriza por la presencia de fiebre alta, adenopatías, faringitis con odinofagia intensa y hepatoesplenomegalia (células de Downey). En el hemograma se observa linfocitosis con células atípicas.
- En un paciente con síndrome mononucleósico la presencia de anticuerpos heterófilos positivos es muy específica para el diagnóstico de primoinfección por el virus de Epstein-Barr.
- La negatividad de los anticuerpos heterófilos no permite descartar el diagnóstico primoinfección por VEB (tienen menor sensibilidad en niños), pero obliga a barajar la posibilidad de otras etiologías como la primoinfección por CMV, VIH, rubéola, toxoplasmosis, infección aguda por virus de hepatitis y debut de enfermedades hematológicas.
- El virus de la gripe produce una infección que puede complicarse en forma de neumonía por el propio virus o por sobreinfección por neumococo o *Staphylococcus aureus*. El tratamiento con inhibidores de la neuraminidasa puede disminuir el desarrollo de complicaciones, principalmente en pacientes inmunodeprimidos. Para ello es conveniente iniciar su administración en las primeras 48 horas del cuadro clínico.
- El término *arbovirus* carece de un correlato taxonómico preciso, pues engloba a todos los virus transmitidos a través de artrópodos vectores (mosquitos y garrapatas). Dentro de esta denominación, por tanto, se agrupan diversos géneros: flavivirus (dengue, Zika, encefalitis japonesa, Nilo Occidental, encefalitis transmitida por garrapatas), alphavirus (Chikungunya), phlebovirus (virus Toscana) y nairovirus (fiebre hemorrágica Crimea-Congo).
- La mayor parte de las infecciones en el ser humano son asintomáticas, aunque se pueden producir cuadros graves con afectación neurológica, articular o fetal. En general, carecen de tratamiento específico. Se dispone de vacunas frente a los virus del dengue, fiebre amarilla, encefalitis japonesa y encefalitis transmitida por garrapatas.

16.1. Características generales de los virus

Los virus son agentes infecciosos de pequeño tamaño (20-300 nm) que contienen una sola clase de ácido nucleico (ADN o ARN) como genoma, así como una cápside (de naturaleza proteica) y, en ocasiones, una cubierta o envuelta lipídica (que es adquirida durante la maduración viral por evaginación a través de la membrana citoplasmática de la célula infectada).

Según su morfología pueden presentar forma cúbica (con estructura icosaédrica, como los adenovirus), helicoidal (las proteínas de la cápside se disponen rodeando al ADN de forma periódica, como los *Orthomyxovirus*) o compleja.

La replicación o multiplicación viral ocurre solo en células vivas; los virus son inertes en el medio extracelular. La célula huésped aporta energía, sistemas enzimáticos y precursores de bajo peso molecular. El virus proporciona, mediante su dotación de ácidos nucleicos, la información genética que codifica todas las macromoléculas virales. Se denominan bacteriófagos a aquellos virus que infectan exclusivamente bacterias (Figura 16.1).

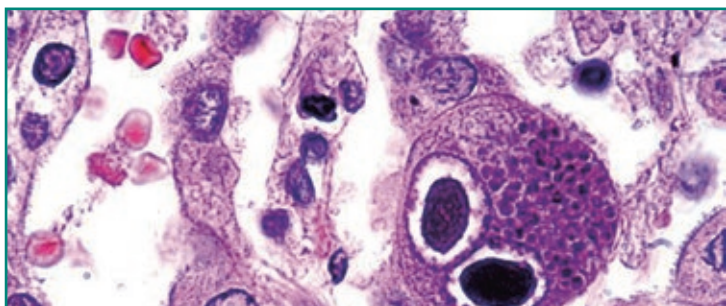


Figura 16.1. Inclusiones intranucleares "en ojo de lechuga" en una infección por citomegalovirus.

16.2. Fármacos antivirales

Entre los principales fármacos antivirales destacan los antiherpéticos y los antigripales.

■ Antiherpéticos

Los fármacos antiherpéticos se utilizan frente a virus del grupo herpes y son los siguientes:

- **Aciclovir.** Es un análogo de la guanidina que para inhibir la ADN polimerasa de los herpesvirus debe ser fosforilado en el interior de la célula infectada por una enzima viral (timidina quinasa). Sus indicaciones son las infecciones por virus herpes simple (VHS-1 y VHS-2) y varicela zóster. Se puede emplear con seguridad en el embarazo. Entre sus efectos adversos, sobre todo cuando se administra a dosis elevadas, figura la nefrotoxicidad (particularmente cuando se administra por vía intravenosa, debido a un mecanismo de lesión tubular directa) y la neurotoxicidad. El **valaciclovir** y el **famciclovir** son profármacos del aciclovir que se administran por vía oral (presentan mayor biodisponibilidad y una vida media más prolongada) ► MIR 14-15, 128.
- **Ganciclovir.** Es un análogo del nucleósido 2'-desoxiguanosina que inhibe la ADN polimerasa del citomegalovirus (codificada por el gen *UL54*) mediante un mecanismo competitivo. Para ello la molécula de ganciclovir tiene que ser fosforilada tanto por una quinasa viral (UL97) como por las propias quinastas de la célula infectada (Figura 16.2). La resistencia al fármaco, por tanto, puede estar mediada por mutaciones tanto en la quinasa UL97 (es el mecanismo más habitual) como en la diana terapéutica (la ADN polimerasa UL54). Está indicado en el tratamiento de la infección por citomegalovirus en pacientes inmunodeprimidos (infección por VIH, receptores de trasplante de órgano sólido o de progenitores hematopoyéticos). Puede producir

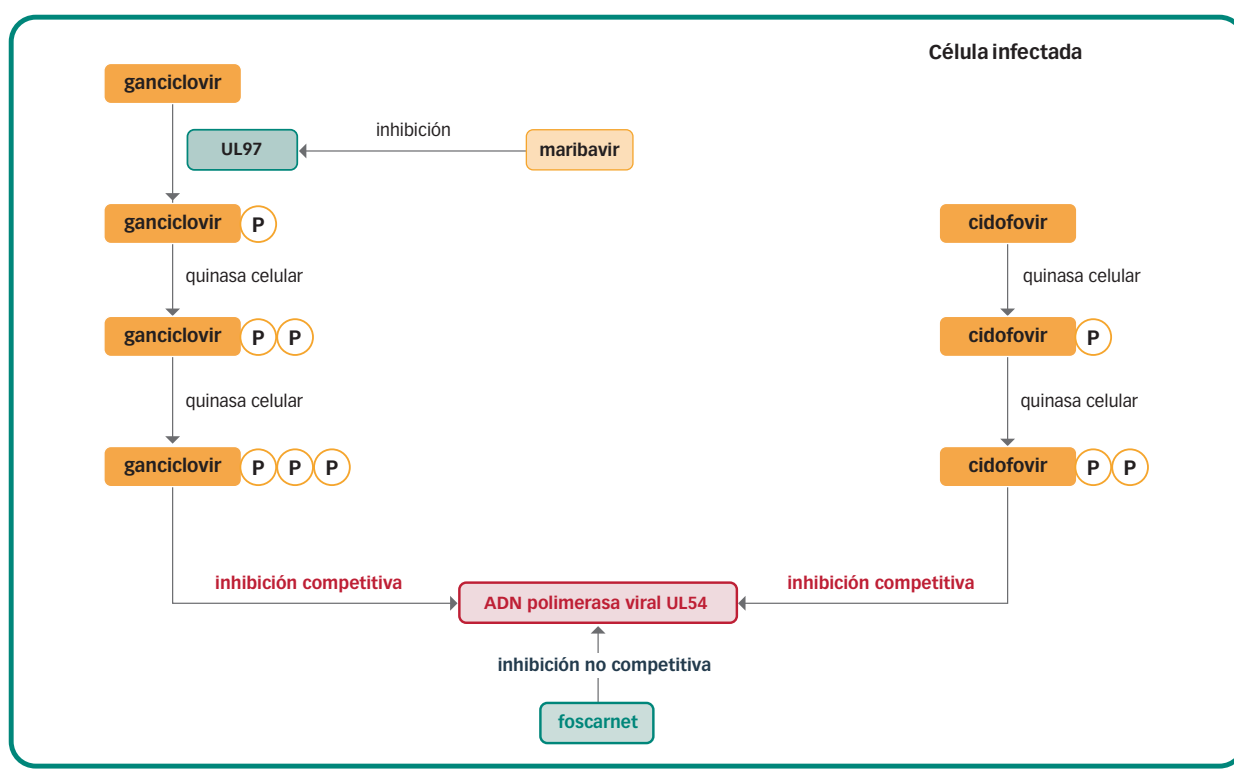


Figura 16.2. Mecanismo de acción de los principales fármacos con actividad frente al citomegalovirus.



trombocitopenia y neutropenia por toxicidad medular. Se administra por vía intravenosa u oral (en forma de su profármaco **valganciclovir**).

- **Brivudina.** Es un análogo de la timidina indicado en el tratamiento de las infecciones por virus varicela zóster (hasta 100 veces más potente que el aciclovir). Puede producir interacciones potencialmente mortales con las fluoropirimidinas (5-fluorouracilo, capecitabina, tegafur o flucitosina), por lo que su coadministración está contraindicada.
- **Cidofovir.** Inhibe de forma competitiva la ADN polimerasa del virus sin precisar de fosforilización por la quinasa viral, y se caracteriza por una vida media intracelular muy larga. Tiene actividad frente a citomegalovirus y adenovirus. Es un fármaco muy nefrotóxico y puede producir hipotonía ocular en tratamientos prolongados. Por ese motivo se emplea como tratamiento de segunda línea en caso de resistencia al ganciclovir.
- **Foscarnet.** Es un análogo de pirofosfato que inhibe la ADN polimerasa viral por un mecanismo no competitivo (por lo que no requiere de fosforilización ni por la quinasa viral ni por las quinasas celulares). Se emplea en el tratamiento de infecciones por citomegalovirus, virus herpes simple y virus varicela zóster (en caso de resistencia a ganciclovir o aciclovir), o en presencia de mielosupresión previa. Es nefrotóxico y altera el metabolismo del calcio, el potasio y el magnesio. También puede producir úlceras genitales.
- **Letermovir.** Inhibe el complejo de la terminasa del citomegalovirus (no tiene actividad frente a ningún otro virus). Se administra por vía oral, con buena tolerancia (no produce mielotoxicidad). Presenta interacciones farmacológicas con la ciclosporina y el tacrólimus, entre otros. Está indicado como profilaxis de la enfermedad por citomegalovirus en receptores seropositivos de trasplante de precursores hematopoyéticos, así como en receptores de trasplante renal de alto riesgo (donante seropositivo/receptor seronegativo).
- **Maribavir.** Inhibe la encapsidación del genoma viral y la liberación (egresión) de partículas virales, al actuar sobre la quinasa UL97 (en un punto de la enzima diferente del que lleva a cabo la fosforilización del ganciclovir). Solo es activo frente a citomegalovirus, incluyendo cepas resistentes a ganciclovir, cidofovir o foscarnet. Bien tolerado, el efecto adverso más típico es la disgeusia.

■ Antigripales

Para el tratamiento de la infección por virus de la gripe existen tres tipos de fármacos: los que bloquean el canal M2 de la membrana del virus (**amantadina** y **rimantadina**), los inhibidores de la neuraminidasa (**oseltamivir** por vía oral, **zanamivir** y **laninamivir** por vía inhalada, y **peramivir** por vía intravenosa) y, más recientemente, los inhibidores de la endonucleasa dependiente de la cap (**baloxavir marboxil** por vía oral). Amantadina y rimantadina solo son activos frente al virus de la gripe de tipo A y, a día de hoy, prácticamente no se emplean debido a su toxicidad y al rápido desarrollo de resistencias.

Actualmente se considera que el tratamiento de elección son los inhibidores de la neuraminidasa: son activos frente al virus de tipo A y B, es menos frecuente el desarrollo de resistencias y presentan escasos efectos secundarios. Su efectividad es mayor si se administran en las primeras 48 horas desde el inicio del cuadro clínico. En adultos sanos han demostrado disminuir la duración del cuadro clínico en una media de 1,5 días. También reducen la posibilidad de progresión a neumonía de la infección de vías respiratorias superiores, particularmente en pacientes inmunodeprimidos.

En comunidades cerradas (p. ej., residencias de mayores o plantas de hospitalización) se han empleado de manera exitosa como profilaxis de la infección ante la exposición a un sujeto enfermo de gripe. Disminuyen igualmente la mortalidad en pacientes con neumonía por virus de la gripe.

Respecto al baloxavir marboxil, tiene la ventaja de que se administra por vía oral en dosis única y de que es activo frente a los virus resistentes a inhibidores de la neuraminidasa. Como inconveniente, se ha observado un riesgo relativamente elevado de inducción de resistencia.

■ Otros antivirales

Otros fármacos antivirales son la ribavirina y el favipiravir.

- **Ribavirina.** Es un análogo de purinas, similar a la guanosina. Está indicada en el tratamiento de la infección por el virus sincitial respiratorio, fiebre de Lassa y fiebres hemorrágicas (p. ej., hantavirus). Es teratogénico y puede producir anemias graves reversibles.
- **Favipiravir.** Es un inhibidor de la ARN polimerasa de diversos virus, incluyendo el virus Ébola o los coronavirus.

16.3. Virus ADN

■ Parvovirus

El parvovirus B19 es responsable del eritema infeccioso o quinta enfermedad exantemática de la infancia, cuadros de poliartritis muy dolorosa (especialmente en adultos jóvenes en contacto con niños), crisis aplásicas en pacientes con inmunodeficiencia o hemólisis crónica (eritroblastopenia), muerte fetal (*hydrops*) y hepatitis en niños.

A veces producen un exantema papulopurpúrico característico de distribución "en guante y calcetín". No hay tratamiento específico. Puede ser útil la administración de inmunoglobulina inespecífica policlonal a dosis elevadas en inmunodeprimidos y embarazadas.

■ Papilomavirus y poliomavirus

Los virus del papiloma humano son causantes de verrugas, papilomas laríngeos, condilomas acuminados (tipos 6 y 11), cáncer de cérvix (► **MIR 13-14, 38-GC**) y anal (tipos 16 y 18) y neoplasias nasales (tipos 16 y 57). El tratamiento se realiza con criocirugía, láser, interferón intraleSIONAL o podofilino tópico (contraindicado en embarazadas).

El poliomavirus JC causa la leucoencefalopatía multifocal progresiva en sujetos inmunodeprimidos (típicamente con infección por VIH) o en pacientes tratados con natalizumab. El poliomavirus BK ocasiona deterioro progresivo de la función del injerto en receptores de trasplante renal (la función renal puede mejorar disminuyendo la intensidad del tratamiento inmunosupresor, de forma que el sistema inmune del huésped controle la infección), así como cistitis hemorrágica en receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos (► **MIR 15-16, 53**). El poliomavirus de células de Merkel está implicado en la etiopatogenia del carcinoma neuroendocrino de la piel en pacientes inmunodeprimidos.

Recuerda

- El poliomavirus BK produce nefropatía crónica del injerto y cistitis hemorrágica en receptores de trasplante renal y de progenitores hemapoyéticos, respectivamente.

Adenovirus

Los adenovirus ocasionan **infecciones respiratorias** en niños y en situaciones de hacinamiento, fiebre adenofaringoconjuntival (tipos 3 y 7), diarrea aguda infantil (tipos 40 y 41), cistitis hemorrágica (tipos 11 y 21), queratoconjuntivitis epidémica e infecciones diseminadas en inmunodeprimidos. Se ha empleado en ocasiones el cidofovir en su tratamiento, con resultado desigual.

Virus del grupo herpes

Son virus ADN de tamaño mediano, de doble cadena, con una nucleocápside de simetría cúbica y una cubierta lipídica.

Virus herpes simple (VHS) tipo 1 y tipo 2

Producen infecciones genitales y bucofaringofaciales (VHS-1, más frecuentemente bucofaringofacial, y VHS-2, más comúnmente genital). La infección genital por VHS-2 presenta una tasa de recidiva de hasta 10 veces mayor que la causada por el VHS-1. El virus penetra por mucosas o rozaduras cutáneas para, a continuación, transportarse a través de los axones hasta los cuerpos de las neuronas ganglionares. Una vez en el ganglio nervioso, establece una infección latente.

Diversos estímulos, tales como la luz ultravioleta, la inmunodepresión o los traumatismos cutáneos, son capaces de reactivar el virus, fenómeno tras el que tiene lugar la migración centrífuga de los viriones (partículas virales maduras) a lo largo de los nervios sensitivos periféricos. A continuación tiene lugar la aparición de lesiones cutáneas en puntos distantes al de la inoculación inicial.

La primoinfección por el VHS-1 se manifiesta habitualmente en forma de gingivostomatitis y faringitis, mientras que la manifestación clínica más habitual de su reactivación es el herpes orolabial recidivante (**Figura 16.3**). Por su parte, la primoinfección por el VHS-2 da lugar a la aparición de lesiones bilaterales en genitales externos, con frecuente extensión cervical y uretral y afectación del estado general (que suele estar ausente en las reactivaciones).

El VHS-2 es la causa más frecuente de úlceras genitales en nuestro medio. El herpes recurrente, tanto orolabial como genital, es más habitual en sujetos con inmunodepresión celular; en estos pacientes, además, tanto el VHS-1 como el VHS-2 pueden producir infecciones diseminadas o con afectación visceral (hepatitis).

La infección por el VHS-1 es el factor precipitante más común del eritema multiforme *minor*. También produce el panadizo herpético, queratitis (con la típica lesión dendrítica corneal) y encefalitis. El 70% de los casos de infección neonatal por VHS se deben al tipo 2, que se adquiere en el canal del parto (en caso de infección materna activa por VHS-2, se recomienda el parto mediante cesárea).



Figura 16.3. Herpes orolabial.

Recuerda

- El VHS-1 es la causa más frecuente de encefalitis esporádica en nuestro medio, y aparece en sujetos de cualquier edad y sin una causa aparente de inmunodepresión.

Virus varicela-zóster

El ser humano es el único reservorio. El virus varicela-zóster (VVZ) produce dos cuadros diferentes. La primoinfección da lugar a la varicela (vesículas cutáneas diseminadas) (**Figura 16.4**). La complicación más frecuente es la sobreinfección bacteriana de las vesículas, seguida de ataxia cerebelosa aguda y neumonía varicelosa (una forma de neumonía intersticial que afecta hasta al 20% de los adultos con varicela, especialmente mujeres embarazadas, fumadores y pacientes inmunodeprimidos).

Existe una vacuna frente a la varicela (que contiene virus vivos atenuados) que se puede administrar a los niños pequeños, antes de que se infecten por el virus de manera natural.



Figura 16.4. Vesículas cutáneas en adulto con varicela.



Recorda

- El curso clínico de la primoinfección por el VVZ (varicela) suele ser más grave (mayor riesgo de neumonía) cuando tiene lugar en adultos que en niños.

El segundo cuadro producido por el VVZ es el zóster, una enfermedad esporádica ocasionada por la reactivación del virus latente situado en los ganglios de las raíces posteriores (**Figura 16.5**).



Figura 16.5. Zóster monometamérico.

La complicación más frecuente es el desarrollo de neuralgia posherpética (aparece hasta en el 50% de los pacientes mayores de 50 años) ▶ **MIR 23-24, 168; MIR 19-20, 149**. El zóster de repetición y las formas diseminadas (con afectación de dos o más metámeras no contiguas) y con afectación visceral son más comunes en pacientes con alteración de la inmunidad celular.

En los últimos años se ha desarrollado una vacuna adyuvada frente al VVZ basada en subunidades (glucoproteína E), que se ha demostrado muy eficaz para prevenir el zóster en sujetos de edad avanzada y que puede ser administrada en caso de inmunosupresión.

Recorda

- El VVZ es menos sensible que el virus herpes simple a los antivirales, por lo que para su tratamiento hay que emplear dosis mucho más altas de aciclovir y sus derivados.

Citomegalovirus

El citomegalovirus (CMV) es el agente que con más frecuencia produce infección congénita en nuestro medio (hasta el 1% de los recién nacidos están infectados, siendo el riesgo mayor cuando la madre sufre la primoinfección durante el embarazo).

En el adulto inmunocompetente la primoinfección por el CMV se manifiesta más frecuentemente como un síndrome mononucleósico con anticuerpos heterófilos negativos; tras la primoinfección, el virus persiste indefinidamente en diversos tipos celulares del huésped en forma de infección latente.

El CMV es igualmente el patógeno viral más habitual en receptores de trasplante de órgano sólido, principalmente en el período intermedio de máxima

inmunosupresión (meses 1 a 6 postrasplante) ▶ **MIR 12-13, 217**. La inmunosupresión empleada para evitar el rechazo produce disfunción de la inmunidad celular (linfocitos T), que es la principal responsable del control de las infecciones virales (especialmente las producidas por los virus del grupo herpes).

La infección por CMV se puede manifestar en estos pacientes en forma de síndrome viral (fiebre, astenia, mialgias) o con afectación de órgano diana (esofagitis, colitis, hepatitis, encefalitis, retinitis).

El riesgo de infección es máximo cuando un receptor seronegativo para CMV en el momento del trasplante recibe el órgano procedente de un donante con serología positiva (serodiscordancia donante/receptor) ▶ **MIR 16-17, 55**. También es un patógeno importante en el sujeto infectado por VIH, produciendo retinitis, esofagitis y colitis ▶ **MIR 16-17, 27-OF**. Actualmente se considera que la PCR es la técnica más sensible para el diagnóstico de la infección por este virus ▶ **MIR 13-14, 48**.

Recorda

- El CMV es un patógeno relevante tanto en pacientes con infección por VIH como en receptores de trasplante de órgano sólido. En el VIH es más frecuente la retinitis, mientras que en los otros grupos de riesgo suele presentarse como síndrome viral generalizado o con afectación del tracto digestivo.

Virus herpes humanos 6, 7 y 8

El virus herpes humano tipo 6 (VHH-6) causa el exantema súbito infantil (*roseola infantum*) e infecciones en pacientes inmunodeprimidos receptores de un trasplante de órgano sólido.

El virus herpes humano tipo 7 (VHH-7) se ha descrito ocasionalmente como causante de patología en sujetos inmunodeprimidos. Se postula que ambos pueden estar implicados en la pitiriasis rosada de Gibert.

El virus herpes humano tipo 8 (VHH-8) juega un papel etiopatogénico bien establecido en el sarcoma de Kaposi, en la enfermedad de Castleman multicéntrica y en el linfoma primario de cavidades (pleural o peritoneal) ▶ **MIR 18-19, 110**.

Recorda

- La VHH-8 está implicado en la etiopatogenia del sarcoma de Kaposi, el linfoma primario de cavidades y la enfermedad de Castleman multicéntrica.

Virus de Epstein-Barr

El virus de Epstein-Barr (VEB) es el agente etiológico de la mononucleosis infecciosa, que característicamente se acompaña de anticuerpos heterófilos positivos (detectados mediante la prueba de Paul-Bunnell). Además, se ha implicado en la etiopatogenia de diversos tumores, como el carcinoma nasofaríngeo (típico de la provincia china de Cantón), el linfoma tipo Burkitt

y algunas formas de enfermedad de Hodgkin (celularidad mixta, particularmente en países en vías de desarrollo), así como en algunas enfermedades asociadas a la infección VIH (leucoplasia oral vellosa, neumonitis intersticial linfóide y linfoma cerebral primario) ► MIR 14-15, 205.

La mononucleosis infecciosa secundaria a la primoinfección por el VEB, también denominada “enfermedad del beso” (por ser el intercambio estrecho de saliva una vía frecuente de transmisión), afecta habitualmente a sujetos entre 15-25 años. El virus afecta primariamente a los linfocitos B (la molécula de superficie CD21 actúa como receptor celular para el virus).

El período de incubación es de 30-45 días, comienza con síntomas “gripales” que duran 7-14 días, seguido del cuadro florido durante 2-4 semanas caracterizado por fiebre alta, astenia y anorexia, dolor faríngeo intenso, mialgias, cefalea, adenopatías de predominio cervical, hepatoesplenomegalia y exantema cutáneo maculopapular (especialmente frecuente en los pacientes tratados con ampicilina tras suponer erróneamente que el cuadro de faringitis es de etiología bacteriana) (Figura 16.6) ► MIR 22-23, 86; MIR 13-14, 120.

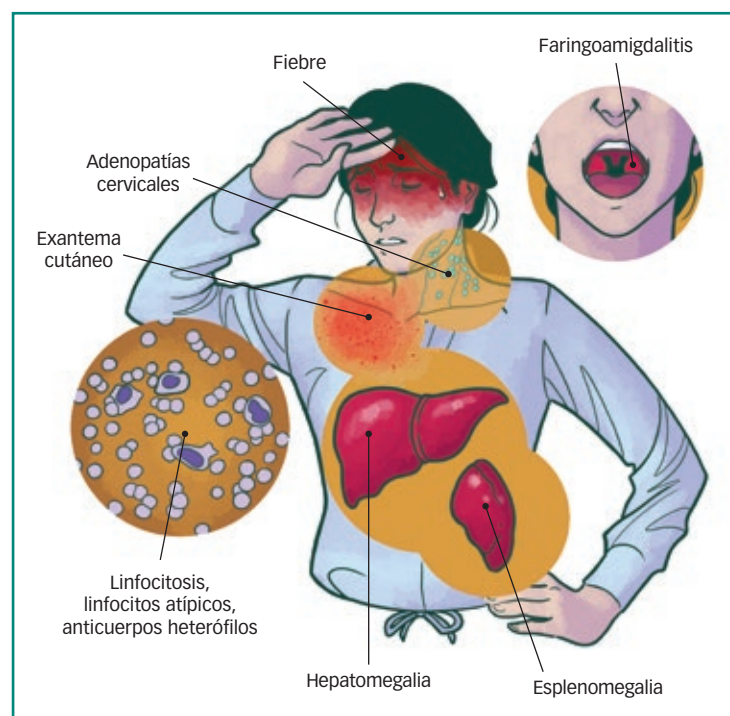


Figura 16.6. Manifestaciones clínicas del síndrome mononucleósico.

Recuerda

- La aparición de un exantema cutáneo posterior tras la administración de un antibiótico β -lactámico (típicamente por la asunción errónea de una faringitis estreptocócica) orienta hacia el diagnóstico de mononucleosis infecciosa.

En el estudio hematológico es característica la linfocitosis absoluta o relativa (más del 50% de linfocitos). Entre el 10-20% de los linfocitos presentan formas atípicas o células de Downey (que son linfocitos T reactivos frente al virus).

La mononucleosis infecciosa puede asociarse a diversas complicaciones: anemia hemolítica o trombopenia de etiología autoinmunitaria, rotura esplénica (en menos del 0,5% de los casos), síndrome de Guillain-Barré, miopericarditis o

fracaso hepático grave. En los pacientes con síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X (síndrome de Duncan) la infección por VEB ocasiona procesos linfoproliferativos (leucemia y linfoma) y anemia aplásica, con una elevada mortalidad.

Otra complicación muy infrecuente es el **síndrome hemofagocítico** (también denominado linfocitosis hemofagocítica), que tiene lugar por la activación masiva del sistema mononuclear-fagocítico, que infiltra diversos órganos y tejidos en el contexto de una respuesta inflamatoria excesiva frente al VEB.

El síndrome hemofagocítico también puede desencadenarse por otras infecciones (leishmaniasis o histoplasmosis), en pacientes con enfermedades inmunomediadas como la enfermedad de Still o el lupus, o asociado a mutaciones en determinados genes (como el de la perforina).

Cursa con fiebre, pancitopenia, hipertrigliceridemia, consumo del fibrinógeno, elevación de los niveles circulantes del receptor de IL-2 (forma soluble del CD25) y, a nivel histológico, presencia de fenómenos de hemofagocitosis (macrófagos que fagocitan eritrocitos, leucocitos y plaquetas) en médula ósea, bazo o hígado. El pronóstico es particularmente grave a pesar del empleo de tratamiento (ciclosporina, etopósido y dexametasona) ► MIR 13-14, 120.

El tratamiento de la mononucleosis infecciosa es sintomático (salicilatos o paracetamol) y suele presentar las complicaciones.

En la primoinfección por el VEB es preciso realizar un diagnóstico diferencial con otras causas de síndrome mononucleósico con anticuerpos heterófilos negativos:

- La primoinfección por CMV es la causa más frecuente de síndrome mononucleósico con anticuerpos heterófilos negativos. Cursa con esplenomegalia menos prominente y con menos frecuencia presenta faringitis y adenopatías. El diagnóstico en casos de primoinfección se realiza mediante serología (seroconversión). El tratamiento es habitualmente sintomático (se puede emplear ganciclovir o valganciclovir en inmunodeprimidos).
- La primoinfección por *Toxoplasma gondii* también produce síndrome mononucleósico, con adenopatías cervicales únicamente posteriores y sin faringitis. El diagnóstico es principalmente serológico y no suele ser preciso realizar tratamiento (al margen del sintomático).
- Las hepatitis virales se acompañan ocasionalmente de linfocitos atípicos, pero es característica una elevación de transaminasas (enzimas de citólisis) desproporcionada respecto de los niveles de fosfatasa alcalina (al contrario de lo que ocurre en la infección por VEB o CMV).
- La rubéola se asocia a adenopatías retroauriculares y suboccipitales, un exantema característico y un curso clínico más corto que el de la mononucleosis infecciosa clásica.
- Los procesos linfoproliferativos también deben tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial.
- La primoinfección por el VIH puede remedar un síndrome mononucleósico (véase tema 17. Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana).

Recuerda

- En todo síndrome mononucleósico con anticuerpos heterófilos negativos se debe considerar la posibilidad de primoinfección por VIH. En ese momento, la prueba diagnóstica de elección es la PCR, ya que la serología puede aportar un resultado falsamente negativo (“período ventana”).



Diagnóstico de las infecciones por virus del grupo herpes

Hay que saber diagnosticar las distintas infecciones por virus del herpes:

- VHS. La detección directa se puede realizar mediante la demostración de células multinucleadas gigantes en las células epiteliales del raspado de una lesión (tinción de Giemsa o citodiagnóstico de Tzanck, que no permite diferenciar entre VHS y VVZ), detección de antígenos por inmunohistoquímica, o microscopía electrónica. Más útil es el aislamiento en cultivos celulares (efecto citopático).

La sensibilidad del aislamiento es mayor en las lesiones vesiculosas que en las ulcerosas, así como en el transcurso de una primoinfección y en inmunodeprimidos. La serología únicamente reviste valor en la primoinfección (cuando tiene lugar la seroconversión) y en la infección neonatal. Por el contrario, los títulos de anticuerpos no suelen aumentar en las reactivaciones, por lo que carece de valor en este escenario.

- VVZ. La confirmación del diagnóstico, que por lo general es exclusivamente clínico, se puede realizar mediante citodiagnóstico de Tzanck, inmunohistoquímica, cultivo del virus en líneas celulares o demostrando la seroconversión (solo es útil en caso de varicela, no en las reactivaciones).
- CMV. El diagnóstico etiológico de la primoinfección requiere seroconversión, detección de viremia mediante PCR o antigenemia pp65 (menos sensible), o aislamiento del virus en cultivo de fibroblastos humanos. A fin de reducir el período de incubación del cultivo, se emplea la técnica del *shell vial assay*, que consiste en un cultivo durante solo 24 horas en una monocapa de fibroblastos, con posterior centrifugación y detección del antígeno viral.

El aislamiento de CMV en saliva y orina por sí solo tiene escaso valor, pues el virus se sigue excretando tiempo después de haberse producido la primoinfección (y de forma intermitente durante la infección latente).

- VEB. La detección de anticuerpos heterófilos contra los eritrocitos del carnero (técnica de Paul-Bunell), detectables en el 50% de los niños y el 90% de los adultos en el momento de la primoinfección, tiene una elevada especificidad (pueden ser considerados diagnósticos en el contexto clínico adecuado). La serología permite confirmar la etiología del cuadro cuando los anticuerpos heterófilos son negativos: la presencia de IgM anti-VCA (antígeno de la cápside viral) y la seroconversión de IgG anti-EBNA (antígeno nuclear), que se produce más tardíamente (al cabo de 3-6 semanas), permiten igualmente establecer el diagnóstico de primoinfección. La IgG anti-EBNA persiste de por vida. La presencia de anticuerpos anti-EAD (antígeno precoz difuso) es útil para predecir el riesgo de carcinoma nasofaríngeo en poblaciones de alto riesgo. No es útil aislar el virus en la saliva, puesto que se elimina por la faringe hasta 18 meses después de la primoinfección.

Recuerda

- A la hora de interpretar la serología del VEB la presencia de IgM anti-VCA es un marcador de primoinfección (permite el diagnóstico de mononucleosis infecciosa cuando los anticuerpos heterófilos son negativos), mientras que la IgG anti-EBNA indica infección crónica (latente).

Poxvirus

Son los causantes de la viruela (actualmente erradicada gracias a la vacunación) y del *molluscum contagiosum* ► MIR 16-17, 110-DM.

Otros virus ADN

Virus de la hepatitis B (véase el tema correspondiente en el manual de Aparato Digestivo).

16.4. Virus ARN

En estos virus el material genético está constituido por ARN.

Togavirus (virus de la rubéola y virus Chikungunya)

El virus de la rubéola (perteneciente al género *Rubivirus*) produce una enfermedad exantemática infantil, actualmente muy poco frecuente gracias a la vacunación (si bien se está asistiendo a un repunte en su incidencia en los últimos años). Carece de tratamiento específico.

El virus Chikungunya (perteneciente al género *Alphavirus*) se transmite a través de la picadura de los mosquitos *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus* (también conocido como “mosquito tigre”) ► MIR 16-17, 104 (Figura 16.7). Fue descrito por primera vez en Tanzania en 1952. Produce un cuadro clínico caracterizado por fiebre, mialgias, artralgias, exantema cutáneo y alteraciones gastrointestinales.

Se han descrito, ocasionalmente, complicaciones neurológicas, renales y hepáticas. “Chikungunya” significa literalmente “hombre doblado” porque hasta en el 20% de los casos la infección deja como secuela un cuadro de artritis crónica incapacitante que se puede prolongar durante meses o incluso años. Se han descrito casos autóctonos en Europa (Italia y Francia), y desde 2014 ha tenido lugar su diseminación por Centroamérica y Sudamérica. No tiene tratamiento específico ► MIR 15-16, 102.



Figura 16.7. *Aedes albopictus* (“mosquito tigre”).

Recuerda

- Los mosquitos del género *Aedes* actúan como vectores de varios arbovirus: fiebre amarilla, dengue, Zika y Chikungunya. *Aedes albopictus* (“mosquito tigre”) se ha establecido en ciertas zonas de la península ibérica (Levante).

Picornavirus

Dentro de las enfermedades provocadas por el picornavirus se encuentran:

- Rinovirus. Es el agente más frecuente del catarro común (coriza).
- Enterovirus. Son un grupo de virus formado por 67 serotipos: Poliovirus, *Coxsackie* tipo A, *Coxsackie* tipo B, *Echovirus* y Enterovirus.

Los poliovirus serotipos I, II y III producen infección asintomática en el 95% de los casos. En ocasiones pueden asociarse a un cuadro de meningitis aséptica similar a otros enterovirus, que cursa con afectación de motoneuronas, parálisis flácida asimétrica de predominio distal, en miembros inferiores, sin alteraciones de la sensibilidad (poliomielitis). En dos tercios de los casos quedan secuelas neurológicas.

La circulación del virus de la poliomielitis salvaje ha sido erradicada en todos los países del mundo excepto en Afganistán y Pakistán.

Los otros enterovirus ocasionan diversos cuadros clínicos: síndromes febriles inespecíficos, meningitis aséptica (producen más del 90% de las meningitis virales en niños y adultos), miocarditis y pericarditis (principalmente en jóvenes, por *Coxsackie* tipo B). También producen la pleurodinia o enfermedad de Bornholm (*Coxsackie* tipo B), que cursa con fiebre y mialgias de la pared torácica y abdominal alta.

La herpangina está producida por el *Coxsackie* tipo A y se caracteriza por fiebre, dolor faríngeo, disfagia y lesiones papulovesiculosas sobre base eritematosa en el paladar blando, pilares anteriores y úvula. Por último, la enfermedad mano-pie-boca también debida al *Coxsackie* tipo A cursa con fiebre, anorexia, vesículas en la mucosa bucal y lingual, en el dorso de las manos, así como exantema cutáneo en los pies. La mayoría de las enfermedades por enterovirus se resuelven espontáneamente y únicamente precisan tratamiento de soporte.

Recordar

- Los enterovirus son responsables de la mayor parte de las meningitis virales en niños y adultos.

Rotavirus

El rotavirus es una causa frecuente de diarrea infantil, que se autolimita al cabo de unos días. Se diagnostica por visualización al microscopio electrónico o por detección de antígenos o ácidos nucleicos. Su tratamiento es inespecífico.

Norovirus

El norovirus (conocido tradicionalmente como virus del grupo Norwalk) produce diarrea en adultos. Su reservorio son las conducciones de agua (p. ej., barcos que realizan cruceros y dan lugar a brotes epidémicos). Se ha descrito como causa de diarrea crónica en sujetos inmunodeprimidos. También pertenece a este grupo el virus de la hepatitis E.

Bunyavirus (virus de Crimea-Congo) y hantavirus

Dentro de la familia *Bunyaviridae* se encuentran ciertos arbovirus (como el de la fiebre hemorrágica Crimea-Congo) y los hantavirus (cuyo reservorio

natural son los roedores y que ocasionan fiebres hemorrágicas con afectación pulmonar y/o renal). La ribavirina se ha empleado en ocasiones en el tratamiento de estos últimos.

El virus de la fiebre hemorrágica Crimea-Congo es un arbovirus perteneciente al género *Nairovirus* de la familia *Bunyaviridae* que se transmite por una garrapata (*Hyalomma marginatum*). Produce un cuadro clínico similar al de otras fiebres hemorrágicas de origen viral (fiebre, mialgias, síntomas gastrointestinales, trombocitopenia, manifestaciones hemorrágicas en piel y mucosas, somnolencia y agitación), con una mortalidad superior al 50%. La prueba diagnóstica de elección es la PCR. El tratamiento de soporte es fundamental, y en algunos casos se ha empleado ribavirina. En España se han detectado desde 2016 varios casos autóctonos de infección (es posible que las aves migratorias hayan actuado como huésped intermediario de la infección) (Tabla 16.1).

Recordar

- El término “arbovirus” (*arthropod-borne virus*) hace referencia a todos los virus transmitidos a través de artrópodos vectores (mosquitos y garrapatas) y carece de un correlato taxonómico preciso.

FAMILIA	GÉNERO	VIRUS	VECTOR
<i>Togaviridae</i>	<i>Alphavirus</i>	Virus Chikungunya	Mosquitos (<i>Aedes</i>)
<i>Bunyaviridae</i>	<i>Nairovirus</i>	Virus de la fiebre hemorrágica Crimea-Congo	Garrapatas (<i>Hyalomma marginatum</i>)
	<i>Phlebovirus</i>	Virus Toscana y Nápoles	Mosca de las arenas (<i>Phlebotomus</i>)
<i>Flaviviridae</i>	<i>Flavivirus</i>	Virus del dengue (4 serotipos)	Mosquitos (<i>Aedes</i>)
		Virus Zika	Mosquitos (<i>Aedes</i>)
		Virus de la fiebre amarilla	Mosquitos (<i>Aedes</i>)
	<i>Flavivirus</i>	Virus de la encefalitis japonesa	Mosquitos (<i>Culex</i>)
		Virus del Nilo Occidental (<i>West Nile</i>)	Mosquitos (<i>Culex</i>)
		Virus de la encefalitis transmitida por garrapatas	Garrapatas (<i>Ixodes</i> y <i>Dermacentor</i>)

Tabla 16.1. Principales arbovirus.

Virus de la gripe

La familia *Orthomyxoviridae* incluye los virus de la gripe A, B y C. Los virus de la gripe A causan los brotes más graves y extensos, y se clasifican según el tipo de proteína de superficie que representen: hemaglutinina (H) y neuraminidasa (N). Las variaciones mayores en estos antígenos del virus de la gripe A son las responsables de las pandemias, como la de 1918 (la mal llamada “gripe española”) o la de 2009 (Figura 16.8).

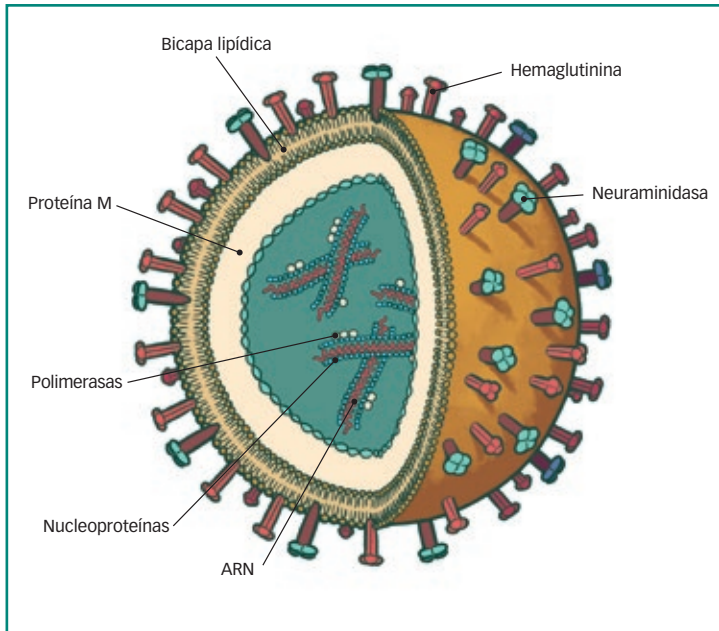


Figura 16.8. Estructura y morfología del virus de la gripe.

La hemaglutinina es el sitio utilizado por el virus para fijarse a los receptores celulares (que contienen ácido siálico) y es la principal responsable de su infecciosidad, mientras que la neuraminidasa desintegra la unión de la hemaglutinina al receptor e interviene en la excreción del virus desde las células infectadas. Los anticuerpos antihemaglutinina son los principales determinantes de la inmunidad. Las principales cepas circulantes en las distintas temporadas de las últimas décadas han sido A/H1N1 y A/H3N2.

El virus de la gripe presenta como principal reservorio a las aves (silvestres y domésticas). Los virus que infectan a las aves (cepas aviarias) no suelen infectar al ser humano porque presentan afinidad por un receptor que no se encuentra en las células del epitelio respiratorio humano.

En ocasiones se producen mutaciones mayores en las cepas aviarias ("salto antigénico"), o recombinaciones con virus humanos, que presentan mayor afinidad por el receptor de las células humanas. Estas nuevas cepas con capacidad de infectar al ser humano (y para las que carece de inmunidad previa) son las responsables de las pandemias de gripe que, de manera periódica, afectan a la humanidad. Se ha detectado que esta recombinación se puede producir en algunos animales, como los cerdos, cuyas células del epitelio respiratorio presentan receptores tanto del tipo aviar como del tipo humano.

La clínica se caracteriza por un comienzo brusco, con fiebre, irritación faríngea, tos, escalofríos, mialgias generalizadas, cefalea y astenia intensa. El cuadro suele prolongarse durante menos de 1 semana. El diagnóstico es fundamentalmente clínico y el tratamiento, sintomático (paracetamol o salicilatos). La prueba más sensible para el diagnóstico de la infección por virus de la gripe y por otros virus respiratorios es la PCR.

En el tratamiento etiológico se pueden emplear los inhibidores de la neuraminidasa como oseltamivir o peramivir (de primera elección) o los inhibidores de la endonucleasa dependiente de la cap (baloxavir marboxil).

La complicación más frecuente de la gripe es la neumonía, ya sea por infección por el propio virus o por sobreinfección bacteriana (típicamente *Staphylococcus aureus*, neumococo o *Haemophilus influenzae*). La neumonía por el virus de la gripe afecta preferentemente a pacientes inmunodeprimidos,

embarazadas, obesos y pacientes con patología cardiorrespiratoria crónica previa. Radiológicamente se observa un infiltrado intersticial bilateral. La mortalidad puede ser elevada. Otras complicaciones menos frecuentes de la gripe incluyen el síndrome de Reye (encefalopatía hepática que afecta a niños con infección por virus de la gripe tipo B en tratamiento con aspirina), rabdomiólisis, miopericarditis y trastornos neurológicos.

La profilaxis de la gripe se realiza mediante la vacunación en otoño de los sujetos especialmente susceptibles: pacientes crónicos (cardiopatías, broncopatas, nefrópatas), embarazadas, mayores de 60-65 años, infectados por VIH y determinados grupos sociales (sanitarios, policías, bomberos...). La vacuna se prepara según las modificaciones antigénicas previstas para ese invierno, con virus inactivados enteros o fraccionados. La vacuna está contraindicada en alérgicos al huevo pero se puede administrar a inmunodeprimidos.

Recuerda

- Los fármacos antigripales de primera línea son los inhibidores de la neuraminidasa (oseltamivir, zanamivir y peramivir).

Gripe pandémica de 2009

En 2009 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró una pandemia por una nueva variante del virus de la gripe, cuya denominación técnica es A/California/7/2009 (H1N1)v. Se trata de una nueva variante del virus de la gripe de tipo A que se generó a partir de la recombinación de secuencias genéticas de virus de la gripe de origen aviar, porcino y humano.

Las cepas de virus de la gripe que hasta entonces producían la gripe estacional eran de tipo A (variantes H3N2 y H1N1) y de tipo B, de modo que la denominación de la nueva variante del año 2009 como "gripe A" o incluso "gripe H1N1" es incorrecta, pues uno de los tipos de gripe estacional circulante durante las décadas precedentes también era de tipo A y H1N1. Con posterioridad a la pandemia ha continuado la circulación del virus de la gripe A (H1N1) variante de 2009 y, durante algunos años, ha sido la causa más frecuente de gripe estacional.

Paramixovirus

Dentro de los paramixovirus se incluyen el virus parainfluenza (produce catarro común), virus respiratorio sincitial (causa bronquiolitis en recién nacidos y neumonía en personas de avanzada edad e inmunodeprimidos), virus de la parotiditis y virus del sarampión.

En los últimos años se han detectado, en el ámbito mundial, casos de afectación grave en adultos por virus del sarampión y de la parotiditis. Se trata principalmente de adultos jóvenes (habitualmente entre 25-35 años) que no fueron vacunados en la infancia o que recibieron una vacuna que ha demostrado presentar poca capacidad inmunógena.

Se han descrito nuevos virus que producen infección de vías respiratorias altas (y en ocasiones bajas) denominados metapneumovirus. Para el diagnóstico son necesarias las técnicas de PCR, puesto que no se detectan en los medios de cultivo celulares para virus respiratorios.

RabdoVirus

Virus de la rabia (véase el tema 10. Infecciones del sistema nervioso).

Filovirus

Los filovirus parecen “filamentos” cuando se observan al microscopio electrónico. Comprende los virus Marburg y Ébola, de transmisión parenteral o por contacto directo, que causan cuadros de fiebre hemorrágica sin tratamiento específico y con alta mortalidad ▶ MIR 14-15, 129. Además de la transmisión por contacto directo con fluidos orgánicos de pacientes infectados, también se ha descrito el riesgo de transmisión sexual en el virus Ébola ▶ MIR 16-17, 104.

FleboVirus

Este grupo incluye el virus del valle del Rí, que puede producir meningoencefalitis y fiebre hemorrágica. También pertenecen a este grupo los virus Toscana y Nápoles (transmitidos por flebotomos) que se han descrito como causa de meningoencefalitis en época estival en los países del sur de Europa, incluido España.

Flavivirus

En la familia de los flavivirus se agrupan varios arbovirus transmitidos por mosquitos de los géneros *Aedes* (virus de la fiebre amarilla, virus del dengue o virus Zika) y *Culex* (virus de la encefalitis japonesa). En algunos casos son las garrapatas (*Ixodes ricinus*) las que actúan como vector, como en el caso del virus de la encefalitis transmitida por garrapatas (*tick-borne encephalitis*). La fiebre amarilla se puede prevenir mediante una vacuna compuesta por virus vivos atenuados. También existe una vacuna de virus inactivados frente a la encefalitis transmitida por garrapatas.

Virus del Nilo Occidental

Inicialmente descrito en Uganda en 1937, el virus del Nilo Occidental (VNO) es un flavivirus que se mantiene en un ciclo zoonótico entre las aves y los mosquitos. Las aves migratorias actúan como el reservorio del virus, amplificándolo sin padecer, en la mayor parte de las ocasiones, enfermedad clínica, por lo que contribuyen a su mantenimiento y su difusión de forma silente.

El VNO es transmitido por mosquitos del género *Culex*.

Dos de los vectores competentes, *C. pipiens* y *C. modestus*, están ampliamente distribuidos en España, en tanto que *C. perexiguus* se circunscribe al suroeste peninsular. Los mosquitos hembra infectados pueden transmitir el VNO a través de su picadura tanto a humanos como a caballos, que actúan como hospedadores accidentales o “de fondo de saco” (ya que la viremia es corta y de bajo nivel, insuficiente para que el virus se transmita de nuevo a los mosquitos).

En el ganado equino la mayor parte de las infecciones cursan de forma subclínica; en el resto puede aparecer sintomatología nerviosa de diversa gravedad. En humanos el período de incubación va de 2 a 14 días (puede ser mayor en inmunodeprimidos). Aproximadamente el 80% de los casos son asintomáticos.

Las manifestaciones clínicas son variadas, desde fiebre y mialgias hasta manifestaciones neurológicas graves (meningitis, encefalitis y parálisis flácida aguda). Estas últimas se producen en menos del 1% de los infectados y alcanzan una mortalidad del 10%. Los pacientes ancianos, inmunodeprimidos o con comorbilidades presentan más riesgo de desarrollar formas graves.

El diagnóstico de la infección por el VNO se puede realizar mediante PCR o por serología (que debe interpretarse con cautela debido a la posible reacción cruzada con anticuerpos frente a otros flavivirus). El tratamiento de la enfermedad es de soporte y no hay vacuna disponible.

Favorecido por factores como el cambio climático o los viajes internacionales, el VNO se ha expandido desde su origen africano y en la actualidad se encuentra ampliamente distribuido por la mayor parte del mundo, afectando a África, Asia, Europa, gran parte de América y parte de Oceanía. Es considerado el arbovirus más extendido en el mundo.

En España los primeros casos humanos autóctonos (no importados) se notificaron en 2010, en la provincia de Cádiz. En 2020 tuvo lugar el brote más extenso y grave hasta la fecha, con 77 casos humanos en Sevilla, Cádiz y Badajoz (la tasa de mortalidad fue del 10%). Desde entonces, todos los años se han venido detectando casos de VNO en Andalucía y Cataluña, típicamente entre los meses de abril y noviembre.

Recuerda

- El virus del Nilo Occidental es un arbovirus que puede producir cuadros graves de meningoencefalitis, y del que se han descrito casos autóctonos en España.

Dengue

El virus del dengue es un flavivirus en el que se describen cuatro serotipos diferentes. La infección es frecuente en algunos países del centro y sur de América, África y Extremo Oriente. Se transmite por el mosquito *Aedes* (particularmente *Aedes aegypti*), que pica durante todo el horario diurno y que se encuentra en las ciudades (no es necesario desplazarse a zonas rurales para infectarse por este virus) ▶ MIR 16-17, 104.

La infección presenta un período de incubación corto (menor de 10-15 días). En ocasiones, la única manifestación clínica es la fiebre (cuyo patrón clásicamente se describe “en silla de montar”). En otras se acompaña de astenia, cefalea retroocular (síntoma muy característico) e intensas mialgias y artralgias (“fiebre quebrantahuesos”).

Recuerda

- En 2018 se comunicaron los primeros casos autóctonos de dengue en España transmitidos por *Aedes albopictus* (“mosquito tigre”).

En sus fases iniciales, el cuadro clínico se puede confundir con una infección gripal. Puede aparecer un exantema cutáneo característico, que afecta al tronco y las extremidades, consistente en un eritema generalizado con pequeñas zonas redondeadas de piel respetada (“islas de blanco sobre un mar de rojo”) asociado a edemas (Figura 16.9).



Figura 16.9. Exantema característico del dengue.

El dengue produce fragilidad vascular que se puede poner de manifiesto por la aparición de líneas equimóticas en la piel cuando se aumenta la presión sobre ella ("signo del torniquete positivo").

Recuerda

- El período de incubación de los virus del dengue, Chikungunya y Zika es corto; se deben sospechar en viajeros que comiencen con fiebre durante los 15 primeros días desde su retorno.

A nivel analítico es frecuente la presencia de alteración de enzimas hepáticas y, sobre todo, trombopenia **MIR 13-14, 112**. La infección se puede confirmar por PCR o bien mediante serología (demostrando la presencia de IgM específica o detectando un incremento significativo de los títulos de IgG entre la fase aguda y la de convalecencia).

No existe un tratamiento específico, solo sintomático (se debe evitar el uso de salicilatos por el riesgo de trombocitopatía). La medida profiláctica más importante es evitar la picadura del mosquito que transmite la infección.

Desde hace unos años se dispone de una vacuna recombinada tetravalente (contiene antígenos pertenecientes a los cuatro serotipos virales). Esta vacuna solo está indicada en personas que vivan en zonas endémicas y que hayan presentado algún episodio previo de dengue (se ha comprobado que aumenta el riesgo de dengue complicado si se administra en sujetos no infectados previamente de forma natural).

El virus del dengue presenta tropismo por el endotelio vascular, por lo que pueden producirse formas agresivas que cursan con hemorragia en diferentes localizaciones, principalmente cutáneas y mucosas (dengue grave, tradicionalmente denominado "hemorrágico").

También se clasifican como graves los cuadros de dengue que inducen hipovolemia relativa por aumento difuso de la permeabilidad capilar y salida del líquido al tercer espacio (síndrome de *shock* por dengue). Estas formas graves son más frecuentes cuando se producen reinfecciones por distintos serotipos que en el curso de la primoinfección, motivo por el cual predominan en sujetos oriundos de zonas endémicas y su fre-

cuencia es menor en viajeros. Las medidas agresivas de soporte hemodinámico son fundamentales para disminuir la mortalidad en las formas graves de dengue.

Zika

El virus Zika también es un flavivirus que se transmite por la picadura de los mosquitos del género *Aedes*, aunque se han descrito casos de transmisión por vía sexual fuera de áreas endémicas. El período de incubación suele ser inferior a las 2 semanas. Fue aislado en 1947 en Uganda. A partir del año 2000 se describieron diversos brotes en las islas del Pacífico Sur y, desde 2015, en Brasil y otros países de América, alcanzando niveles pandémicos.

Desde el punto de vista clínico produce un síndrome viral, con o sin exantema cutáneo, en el que destaca la presencia de conjuntivitis no supurativa. Se trata habitualmente de un cuadro de intensidad leve-moderada y duración no superior a una semana. Una de las complicaciones descritas es el síndrome de Guillain-Barré. No se ha demostrado la utilidad de ningún antiviral y, en este momento, no existe vacuna disponible.

Para el diagnóstico se emplea la serología o las técnicas de PCR, que pueden detectar la presencia del material genético del virus en sangre, orina, semen y otros fluidos corporales. La detección del ARN del virus es más prolongada en el tiempo en orina que en sangre.

La principal causa de alarma generada por este virus está motivada por su implicación en cuadros de microcefalia fetal cuando la infección se adquiere durante el embarazo. También se han relacionado con la infección congénita otras malformaciones del sistema nervioso del recién nacido o el retraso en el desarrollo psicomotor. Se ha demostrado la presencia de ARN del virus en el encéfalo de fetos con microcefalia.

Se ha recomendado evitar los viajes a zonas endémicas de embarazadas y un control virológico estrecho para detectar el virus si ha podido existir exposición al mismo (aunque sea de manera asintomática). Por la persistencia del virus en fluidos vaginales o semen durante períodos prolongados de tiempo, existe la recomendación formal de emplear métodos anticonceptivos de barrera, tanto en hombres como en mujeres, durante al menos 8 semanas desde su regreso de una zona donde la infección sea endémica (**Tabla 16.2**).

Arenavirus

Dentro de los arenavirus destacan el virus de la coriomeningitis linfocitaria (produce meningitis o encefalitis con pleocitosis linfocitaria importante e hipoglucorraquia) y el de la **fiebre hemorrágica de Lassa**. En ambos casos los roedores actúan como reservorios del virus. El virus de Lassa se trata con ribavirina.

Recuerda

- Un cuadro de meningoencefalitis con pleocitosis linfocitaria e hipoglucorraquia en un paciente que haya estado en contacto con roedores (ratas de laboratorio, cobayas) es sugerente de infección por el virus de la coriomeningitis linfocitaria.

	CHIKUNGUNYA	DENGUE	ZIKA
Agente	Alphavirus	Flavivirus	Flavivirus
Mecanismo de transmisión	Vectorial	Vectorial	Vectorial, sexual y vertical
Vectores (en orden de relevancia)	<i>Aedes albopictus</i> y <i>Ae. aegypti</i>	<i>Aedes aegypti</i> y <i>Ae. albopictus</i>	<i>Aedes aegypti</i> , <i>Ae. albopictus</i> y otras especies
Incubación	1-12 días	10-15 días	3-12 días
Síntomas	Fiebre, escalofríos, artralgias intensas	Fiebre, cefalea retroocular, diarrea, mialgias	Fiebre, artralgias, conjuntivitis no purulenta, cefalea
Exantema	Leve e inespecífico	Persistente y característico ("islas de blanco sobre un mar de rojo"), signo "del torniquete"	Leve e inespecífico
Hemograma	Leucopenia	Trombocitopenia marcada, elevación del hematocrito (por hemoconcentración)	Leucopenia
Complicaciones	Artritis persistente (hasta en el 20% de los casos)	Dengue grave (hemorrágico y síndrome de shock por dengue)	Síndrome de Guillain-Barré, microcefalia y calcificaciones fetales
Mortalidad	Rara (< 1%)	Hasta el 10% en las formas graves (mayor riesgo en caso de reinfección por distintos serotipos)	Rara en casos de transmisión vectorial (< 1%), elevada en casos de transmisión vertical

Tabla 16.2. Diagnóstico diferencial de las arbovirosis más relevantes.

Coronavirus

Los coronavirus estacionales son una de las causas más frecuentes de catarro común, después de los rinovirus, y circulan fundamentalmente durante los meses de invierno. En este grupo figuran los alfa-coronavirus 229E y NL63 y los beta-coronavirus HKU1 y OC43. En pacientes inmunodeprimidos pueden ocasionar cuadros de neumonía.

Los coronavirus epidémicos incluyen el del síndrome respiratorio de Oriente Medio (*Middle East respiratory syndrome* o MERS-CoV) y los causantes del síndrome respiratorio agudo grave (*severe acute respiratory syndrome*), SARS-CoV y SARS-CoV-2. Este último es responsable, desde enero de 2020, de la enfermedad por coronavirus 2019 o COVID-19. ▶ **MIR 22-23, 208; MIR 21-22, 174; MIR 21-22, 176.**

Retrovirus

Dentro de los retrovirus (que se caracterizan por presentar una retrotranscriptasa capaz de transformar el ARN en ADN) destacan los virus linfotrópicos de linfocitos T humanos (HTLV) 1 (causante de la leucemia-linfoma de células T del adulto y de la paraparesia espástica tropical) y HTLV 2 (produce tricoleucemia). No existe tratamiento específico.

También incluye al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1 y 2) (véase el tema 17, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana).

Casos clínicos

Un joven de 16 años realiza un viaje de fin de curso por Europa. Al mes del regreso comienza con malestar general, odinofagia y fiebre. En la exploración, destaca la presencia de hipertrofia amigdalina con exudado blanquecino y adenopatías occipitales, laterocervicales, dolorosas. En el hemograma se observan leucocitos, algunos de ellos atípicos. Ante la sospecha diagnóstica, se debe realizar:

- 1) Biopsia ganglionar.
- 2) Biopsia de médula ósea.
- 3) Tratamiento con penicilina.
- 4) Serología para virus de Epstein-Barr.

RC: 4

Paciente trasplantado renal de 2 meses de evolución que acude al servicio de Urgencias por síndrome febril, de 3 días de evolución, bien tolerado y acompañado de epigastralgias. En la analítica practicada, destaca una moderada leucopenia (2.400 leucocitos/mm³) con una leve elevación en la cifra de transaminasas (ALT 75 UI/L, AST 89 UI/L). ¿Cuál sería el diagnóstico de sospecha?

- 1) Tuberculosis pulmonar.
- 2) Infección por *Helicobacter pylori*.
- 3) Infección por *Pneumocystis jirovecii*.
- 4) Infección por citomegalovirus.

RC: 4

Un varón de 18 años, previamente sano y sin hábitos tóxicos, acude a su consulta por un cuadro de 5 días de evolución consistente en malestar general, intensa astenia, mialgias, odinofagia y fiebre (38,2 °C) de predominio vespertino. A la exploración física presenta adenopatías rodaderas y algo dolorosas a nivel cervical, así como una discreta esplenomegalia. ¿Cuál de los siguientes agentes no incluiría en su diagnóstico diferencial?

- 1) Virus herpes tipo 8.
- 2) Citomegalovirus.
- 3) Virus de Epstein-Barr.
- 4) Primoinfección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

RC: 1



Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Orientación MIR

Es un tema preguntado en prácticamente todas las convocatorias con cuestiones relacionadas con etiología, epidemiología, clínica, diagnóstico, profilaxis y tratamiento. Resulta de utilidad, a la hora de abordar los casos clínicos, conocer el orden de aparición de los distintos patógenos oportunistas en función de la situación inmunológica. Respecto al tratamiento antirretroviral, mecanismos de acción, pautas y toxicidad de los antirretrovirales.

Preguntas MIR

- ▮ MIR 23-24, 10; MIR 23-24, 170; MIR 23-24, 172

▮ MIR 22-23, 165

▮ MIR 21-22, 19

▮ MIR 20-21, 123; MIR 20-21, 124

▮ MIR 19-20, 159; MIR 19-20, 166

▮ MIR 18-19, 109

▮ MIR 16-17, 27-OF; MIR 16-17, 56; MIR 16-17, 109

▮ MIR 15-16, 17; MIR 15-16, 107

▮ MIR 14-15, 127

▮ MIR 13-14, 58; MIR 13-14, 119; MIR 13-14, 185-GC; MIR 13-14, 189

▮ MIR 12-13, 112; MIR 12-13, 115

Conceptos clave

- ⊙ El VIH es un retrovirus capaz de infectar a aquellas células que en su superficie tienen receptor para el virus y correceptor.

⊙ La vía de transmisión más frecuente en nuestro medio es la de HSH, seguida de la heterosexual (predominante a nivel mundial).

⊙ La infección se diagnostica habitualmente mediante serología, si bien ante la sospecha de primoinfección reciente y en el recién nacido, se deben emplear técnicas moleculares (PCR).

⊙ En las primeras semanas tras la infección se puede producir un cuadro clínico desencadenado por el propio virus, que cursa habitualmente en forma de síndrome mononucleósico.

⊙ *Pneumocystis jirovecii* produce neumonía en pacientes con menos de 200 linfocitos T-CD4/ μ L. El tratamiento de elección es cotrimoxazol.

⊙ La tuberculosis en el no infectado por el VIH presenta una mayor incidencia y con más frecuencia cursa con formas extrapulmonares y diseminadas, aunque la respuesta al tratamiento es similar en ambos grupos.

⊙ *Cryptococcus* produce una meningitis subaguda en la que la presión de apertura del LCR está muy aumentada. Tratamiento: anfotericina B y flucitosina, y punciones lumbares para controlar la hipertensión intracraneal. En una TC cerebral si se observa una lesión

redondeada que capta contraste en forma de anillo y edema perilesional: posibilidad de toxoplasmosis cerebral y, si no hay respuesta al tratamiento empírico, linfoma cerebral primario.

⊙ El linfoma cerebral primario se asocia a la infección por VEB, en tanto que el VHH-8 está implicado en la etiopatogenia del sarcoma de Kaposi y del linfoma primario de cavidades.

⊙ La LMP está ocasionada por el poliovirus JC y produce lesiones desmielinizantes dispersas en pacientes muy inmunodeprimidos.

⊙ Los fármacos activos frente a VIH actúan inhibiendo diversas enzimas esenciales para la replicación del virus o inhibiendo su entrada en la célula.

⊙ Las pautas de primera línea de tratamiento antirretroviral de inicio se basan en la administración de un inhibidor de la integrasa asociado a uno o dos inhibidores de la transcriptasa inversa.

⊙ Se recomienda que todos los pacientes adultos con infección por VIH reciban tratamiento antirretroviral.

⊙ Si tras la introducción del tratamiento antirretroviral, mejora la situación inmunológica, se pueden suspender tanto las profilaxis primarias como las secundarias de las diferentes infecciones oportunistas.

17.1. Virología

■ Taxonomía

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un virus ARN perteneciente a la familia *Retroviridae*, subfamilia *Lentivirinae*. En 1981 se comunicaron los primeros casos de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (en ese momento denominado *P. carinii*) y de sarcoma de Kaposi en hombres que mantenían sexo con otros hombres (HSH) de Nueva York y Los Ángeles, pero fue en 1984 cuando se demostró que el VIH era el agente etiológico responsable del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida).

El VIH-1 es el responsable de la inmensa mayoría de los casos de enfermedad en nuestro medio, y en él se reconocen tres grupos filogenéticos: M (de *main* o mayoritario), N y O (de *outliner* o marginal); estos dos últimos solo se han identificado en Camerún y Gabón. El **grupo M**, a su vez, se divide en nueve subtipos (de A a J). El subtipo A es el más prevalente a nivel mundial, en tanto que el subtipo B lo es en Europa y América. El grupo O tiene cinco subtipos (de A a E).

El VIH-2 presenta mayor homología evolutiva con el virus de la inmunodeficiencia en simios (VIS), es más frecuente en mujeres que en varones, se circunscribe al África subsahariana y produce infecciones más lentamente progresivas en comparación con el VIH-1, si bien presenta resistencia intrínseca a los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos.

■ Estructura viral

El virión del VIH es una partícula esférica que contiene en su interior dos copias de ARN monocatenario junto con la maquinaria enzimática (transcriptasa inversa e integrasa) que permite su transformación a ADN en el citoplasma de la célula huésped y la posterior integración de este material en el genoma de dicha célula (ADN proviral). La transcriptasa inversa, la integrasa y la proteasa están codificadas en el gen *pol*.

Alrededor del ARN se dispone una estructura proteica denominada nucleoide o *core*, conformada por la proteína p24. Más externamente presenta una cápside icosaédrica interna (sintetizada junto a la proteína p24 a partir del gen *gag*) con la proteína p17/18 y, por último, una envuelta externa.

La envuelta externa procede del fragmento de membrana plasmática de la célula huésped que rodea al virus, en el proceso de exocitosis mediante el que se liberan las nuevas partículas virales durante el ciclo replicativo, y que, en último término, conlleva la muerte de la célula. En esta membrana externa se insertan las glucoproteínas de superficie del virus (gp41 y gp120), que son las que facilitan la entrada en nuevas células diana (Tabla 17.1 y Figura 17.1).

GENES	FUNCIONES
Proteínas estructurales	
<i>gag</i>	Nucleoide (p24) y cápside interna (p17)
<i>env</i>	Glucoproteínas de superficie (gp41, gp120)
<i>pol</i>	Maquinaria enzimática (transcriptasa inversa, proteasa e integrasa)
Proteínas reguladoras	
<i>tat</i>	Transcripción del ARNm viral
Proteínas accesorias	
<i>nef, vif, cpr, vpu, vpx</i>	Aumentan la infectividad del virión

Tabla 17.1. Genoma y principales proteínas del VIH.

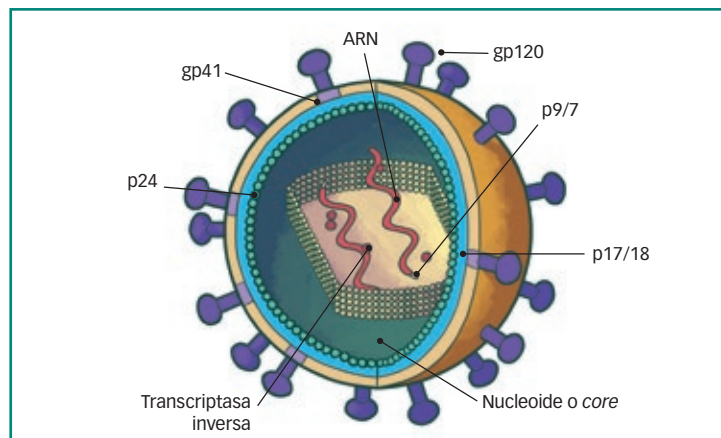


Figura 17.1. Estructura y morfología del VIH.

17.2. Epidemiología y transmisión

En 2022 se notificaron cerca de 3.000 nuevos casos de infección por el VIH en España. Según los datos disponibles más recientes, la categoría de transmisión más frecuente en nuestro medio es la de los HSH (aproximadamente el 55% de todos los nuevos casos), seguida de la transmisión heterosexual (en torno al 25%) y la asociada al consumo de drogas por vía parenteral (UDVP) (menos del 3%).

A lo largo de la última década se ha observado un descenso continuado de los nuevos casos en UDVP y, en menor medida, de los casos de transmisión heterosexual, en tanto que los diagnósticos en HSH se han mantenido estables.

Debido a la prevalencia de “infección oculta” (no diagnosticada) por VIH en nuestro medio, se recomienda realizar de forma sistemática un despistaje serológico en todo individuo adulto que se ponga en contacto con el medio sanitario por cualquier motivo (excepto si este manifestara su negativa expresa), en lugar de restringir el estudio a sujetos que presenten factores de riesgo aparentes ▶ MIR 18-19, 109.

Existen tres mecanismos de transmisión de la infección por VIH: transmisión sexual, parenteral y vertical o perinatal ▶ MIR 12-13, 115.

■ Transmisión sexual

La práctica sexual más eficiente para la infección es el coito anal receptivo (riesgo estimado del 0,1-3%), seguido del coito vaginal receptivo, el coito vaginal insertivo, el coito anal insertivo y el sexo oral receptivo. La coinfección por otras enfermedades de transmisión sexual (especialmente si son ulcerovesiculosas), la carga viral elevada, el coito durante la menstruación y la ausencia de circuncisión son circunstancias que aumentan el riesgo de infección.

■ Transmisión parenteral

El uso compartido de jeringuillas entre UDVP supuso un mecanismo de transmisión muy importante a finales del siglo XX. La disminución progresiva en el consumo de heroína por vía parenteral ha conducido a la drástica reducción de esta forma de transmisión. El riesgo de transmisión posexposición ocupacional a material quirúrgico y agujas contaminadas con sangre de un sujeto infectado por el VIH se estima que es del 0,3%.



■ Transmisión vertical o perinatal

La transmisión se puede producir en cualquier momento durante el embarazo (es más probable en el tercer trimestre), en el momento del parto, o en el período posnatal a través de la lactancia materna (contraindicada en países desarrollados). La infección neonatal en ausencia de tratamiento antirretroviral tiene lugar en el 20-30% de los casos. Sin embargo, la transmisión vertical ha disminuido drásticamente en los últimos años gracias a las siguientes medidas:

- Empleo de terapia antirretroviral en toda embarazada infectada (el efavirenz está contraindicado por su teratogenicidad).
- Administración de zidovudina (AZT) por vía intravenosa durante el trabajo del parto (profilaxis intraparto) en mujeres que al final del embarazo (semana 35) presentan una carga viral superior a 1.000 copias/mL (o si la carga viral es desconocida).
- Realización de cesárea electiva en la semana 38 si la carga viral al final del embarazo es superior a 1.000 copias/mL (o desconocida).
- **MIR 13-14, 185-GC.**
- Empleo de AZT por vía oral durante 6 semanas, en forma de jarabe, en todos los recién nacidos de madres infectadas por VIH que hayan sido tratadas con triple terapia antirretroviral durante el embarazo (independientemente de la evolución de su carga viral).
- Uso exclusivo de lactancia materna.
- En caso de que la madre no hubiera recibido tratamiento durante la gestación, se deberá iniciar la terapia antirretroviral (en lugar de la monoterapia con AZT) en el recién nacido desde las primeras horas de vida.
- En gestantes con carga viral menor de 1.000 copias/mL al final de la gestación se puede realizar el parto vaginal evitando el uso de instrumentación y otros procedimientos invasivos (tales como la monitorización

fetal invasiva, la amniorrexia artificial o la episiotomía) y acortando en lo posible la duración del período expulsivo. La implementación sistemática de estas medidas ha permitido reducir la tasa de transmisión vertical a menos del 1% (véase el tema correspondiente en el manual de Ginecología).

Recuerda

- Efavirenz está contraindicado durante la gestación debido a su efecto teratogénico (categoría D).

17.3. Células diana del VIH

Una vez producida la infección, tiene lugar la invasión de las llamadas "células diana" del VIH, que son aquellas que exhiben en su superficie una estructura proteica (el receptor CD4) a la que se une la glucoproteína gp120 de la membrana externa del virus.

Este reconocimiento induce un cambio conformacional que permite que el virus penetre en el interior de la célula huésped mediante un proceso de unión, fusión e internalización (Figura 17.2).

Hay dos tipos de células que tienen en su superficie esa proteína que actúa como receptor de VIH: los linfocitos T-CD4 y las células del sistema monocítico-macrofágico (monocitos, macrófagos y células derivadas de los macrófagos, como las células dendríticas, las de Langerhans en la epidermis, las de Kupffer en el hígado o la microglía en el SNC).

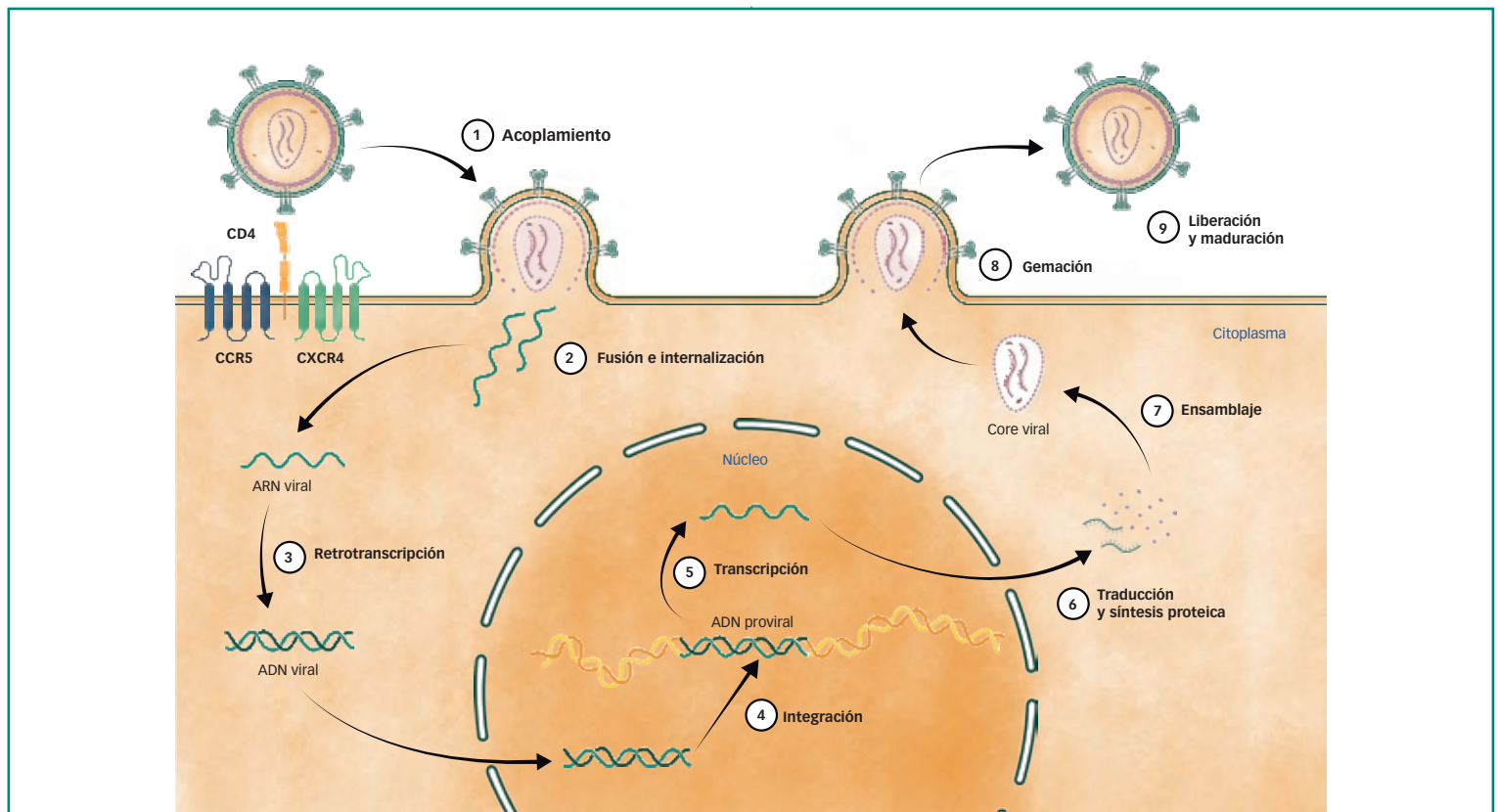


Figura 17.2. Ciclo replicativo del VIH.

A su vez, junto al receptor CD4 debe existir un correceptor para que el VIH pueda fusionarse y penetrar en la célula huésped. Los principales correceptores son el CCR5 y el CXCR4. El empleo por parte del virus de uno u otro define el denominado tropismo viral, que podrá ser R5, X4 o dual/mixto (cuando el virus puede emplear cualquiera de ellos de forma indistinta). Las quimiocinas son los ligandos naturales de estos correceptores.

Es imprescindible que la proteína gp120 del virus se una consecutivamente al CD4 y a alguno de los dos correceptores para que el material genético pueda penetrar en el citoplasma de la célula y tenga lugar el resto de las etapas de la replicación del virus. Algunos individuos presentan variantes genéticamente defectuosas del correceptor CCR5 (particularmente la delección $\Delta 32$) que no son reconocidas por gp120, circunstancia que disminuye el riesgo de infección por el VIH y enlentece su historia natural.

Se ha descrito el caso de un paciente infectado por VIH que desarrolló una leucemia y recibió un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos de un donante con esta alteración genética del correceptor (mutación $\Delta 32$). Al no poder infectar el virus a estas nuevas células hematológicas, las cargas virales se hicieron indetectables, por lo que por primera vez en la historia se pudo demostrar la virtual curación de la infección (es el conocido como “paciente de Berlín”, fallecido en 2020).

Recuerda

- Para que el VIH pueda penetrar dentro de la célula es necesario que la proteína gp120 de su superficie se una de manera consecutiva al receptor (CD4) y a alguno de los correceptores (CXCR4, CCR5 o ambos).

17.4. Diagnóstico

El diagnóstico de la enfermedad se lleva a cabo mediante técnicas serológicas o mediante métodos directos.

Técnicas serológicas

El cultivo en líneas celulares del VIH requiere unas medidas de seguridad que lo hacen inviable como técnica de diagnóstico rutinario. Habitualmente el diagnóstico de la infección se establece mediante la detección de anticuerpos frente al VIH (serología). Para ello se emplean dos técnicas: ELISA (*enzyme linked immunoabsorbent assay*) y Western-Blot.

- ELISA. Detecta anticuerpos frente a múltiples antígenos del VIH. Por tanto, es una técnica muy sensible (sensibilidad superior al 99,5%) pero poco específica (se pueden obtener falsos positivos en infecciones virales intercurrentes, hemodiálisis, lupus eritematoso sistémico y otras enfermedades autoinmunes). Debido a su sensibilidad y posibilidad de automatización, se emplea inicialmente como cribado. En el caso de que el ELISA sea positivo en dos determinaciones consecutivas, el resultado se debe confirmar mediante una prueba más específica.
- La técnica de Western-Blot detecta anticuerpos dirigidos específicamente frente a tres proteínas del VIH (gp41, gp120 y p24) que aparecen como bandas en función de su peso molecular. Para que el Western-Blot pueda ser considerado positivo debe detectar al menos dos de esas bandas; si solo detecta una de ellas, el resultado se considera indeterminado y obliga a repetir la prueba al cabo de unas semanas o a emplear una técnica de diagnóstico directo (**Figura 17.3**).

Se denomina “período ventana” al tiempo que transcurre desde que tiene lugar la primoinfección hasta que se detecta la presencia de anticuerpos frente al virus. Con las modernas técnicas de ELISA (4.ª genera-

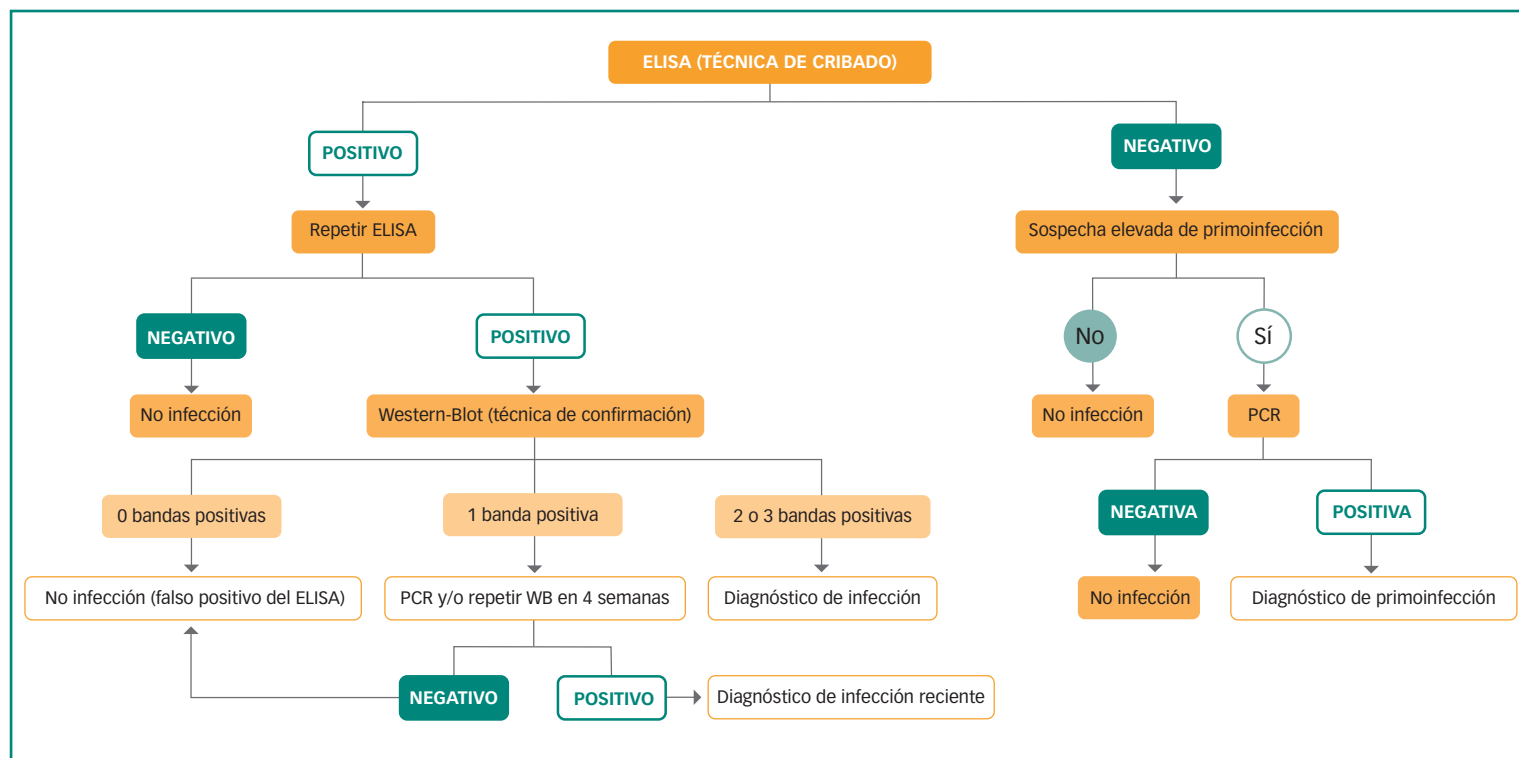


Figura 17.3. Algoritmo diagnóstico de la infección por VIH-1.



ción) dicho período se ha reducido a menos de 2 semanas. No obstante, representa una causa relevante de falsos negativos en las técnicas de diagnóstico serológico ► **MIR 13-14, 119**.

La serología tampoco es útil en el diagnóstico del recién nacido, ya que el paso transplacentario de anticuerpos tipo IgG de origen materno puede dar lugar a falsos positivos ► **MIR 18-19, 109**.

■ Técnicas de diagnóstico directo

Existen varias pruebas que permiten realizar la detección directa del VIH o de alguno de sus componentes:

- Antigenemia. Detecta la proteína estructural p24 del virus, habitualmente mediante una técnica de ELISA. Las técnicas de 4.ª generación permiten la detección simultánea de anticuerpos y del antígeno p24.
- Detección de ácidos nucleicos. Se basa en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y presenta la ventaja de ofrecer un resultado cuantitativo (nivel de carga viral en copias de ARN/mL) además de cualitativo. Entre las técnicas de segunda generación para la detección de carga viral figuran el RT-PCR (transcriptasa inversa-PCR), el NASBA ("amplificación basada en secuencias de ácidos nucleicos") y el ADNb (ADN branched o ramificado).

Su umbral de detección se sitúa en torno a las 50 copias/mL. Las técnicas modernas de tercera generación emplean la "PCR en tiempo real" y son aún más sensibles, con un umbral de detección inferior a las 25 copias/mL. No obstante, en la práctica clínica habitual se sigue empleando el umbral de 50 copias/mL para hablar de "carga viral indetectable".

Según los estudios más recientes, la carga viral no siempre constituye un factor predictor importante de deterioro inmunológico: sujetos con cargas virales muy elevadas mantienen buena situación inmunológica durante años, mientras que otros con cargas virales más bajas evolucionan rápidamente a sida. No obstante, el objetivo global del tratamiento antirretroviral debe ser la obtención de una carga viral indetectable en los 6 primeros meses ► **MIR 13-14, 58**, que en la mayoría de los casos se sigue de una progresiva normalización inmunológica.

17.5. Historia natural de la infección VIH

■ Recuento de linfocitos T-CD4

Tras la entrada del VIH en el organismo, se produce un descenso inicial del recuento de linfocitos T-CD4 coincidiendo con la fase de primoinfección (entre 2-4 semanas después de la infección), que podrá ser sintomática o no. Después tiene lugar una recuperación parcial en el recuento linfocitario, para volver a descender lentamente durante la fase asintomática (duración mediana de 7-10 años) y de modo más rápido en la fase final, con una situación de inmunodeficiencia marcada por debajo de 500 linfocitos T-CD4/ μ L y graves enfermedades oportunistas por debajo de 200 linfocitos T-CD4/ μ L.

Además del descenso progresivo de linfocitos T-CD4 (inicialmente tiene lugar a un ritmo anual de 50 células/ μ L) se producen otras alteraciones inmunológicas:

- Activación policlonal de los linfocitos B, con aumento de los niveles séricos de inmunoglobulinas ► **MIR 14-15, 127**.
- Disminución de la respuesta proliferativa de los linfocitos frente a la estimulación con mitógenos.
- Inversión del cociente linfocitario CD4/CD8 (por disminución de los linfocitos T-CD4).
- Descenso de producción de interleucina-2.
- Disminución de la actividad de los linfocitos NK (*natural killer*).
- Disminución de la reacción cutánea a antígenos de recuerdo.

■ Carga viral del VIH

Inicialmente se produce una replicación masiva del VIH con un pico de carga viral (superior a 10^6 copias/mL) que coincide con la primoinfección. Durante esta fase tiene lugar la entrada del virus en ciertos órganos o tejidos, tales como el SNC o el tejido linfoide asociado a mucosas (MALT), en los que va a permanecer acantonado de por vida (son los denominados "santuarios virales" que, a la postre, impiden la erradicación de la infección aun con tratamiento antirretroviral).

A continuación, se produce la activación del sistema inmunológico del paciente (expresada, entre otros hallazgos, por la presencia de hipergammaglobulinemia policlonal), que actúa reteniendo al virus en los ganglios linfáticos (especialmente mediante las células dendríticas foliculares), de modo que disminuye de forma transitoria la carga viral detectable. Esta se mantiene más o menos estable (entre 10^2 y 10^4 copias/mL) durante la fase asintomática, para volver a aumentar de forma exponencial en las etapas finales de la enfermedad (**Figura 17.4**).

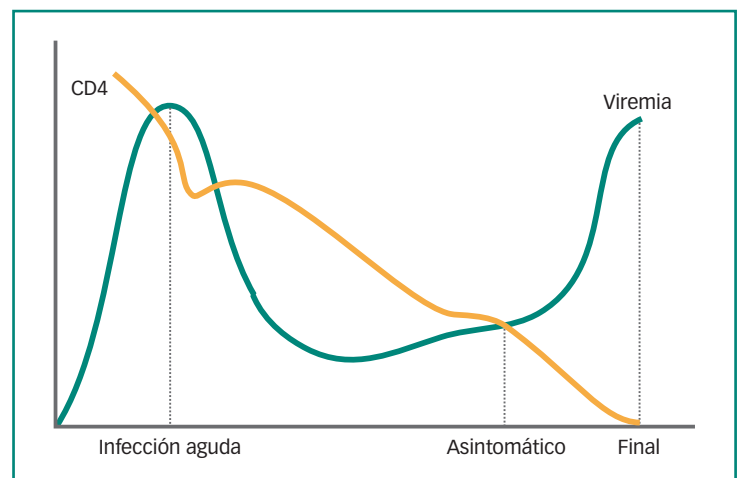


Figura 17.4. Historia natural de la infección por VIH.

Conforme el progresivo deterioro de la inmunidad celular impide la contención del virus en el interior los ganglios linfáticos, la cinética replicativa se acelera y la carga viral en sangre aumenta rápidamente de forma descontrolada.

Recuerda

- La carga viral de VIH en sangre es el parámetro más útil para monitorizar la respuesta al tratamiento antirretroviral.

17.6. Clasificación de la infección VIH

Los CDC (*Centers for Disease Control*) de Estados Unidos establecieron en 1987 unos criterios de clasificación, tanto clínica como inmunológica, de la infección por el VIH, que fueron posteriormente revisados en 1993.

■ Clasificación clínica

La clasificación clínica de la infección por VIH queda esquematizada en la **Tabla 17.2**.

EVENTOS DE CATEGORÍA A
Síndrome retroviral agudo Linfadenopatía generalizada persistente
EVENTOS DE CATEGORÍA B
Angiomatosis bacilar Candidiasis oral Candidiasis vulvovaginal de repetición o refractaria al tratamiento Displasia de cérvix de alto grado o carcinoma <i>in situ</i> Fiebre o diarrea de más de 1 mes de evolución Leucoplasia oral vellosa Herpes zóster de repetición o con afectación de más de un dermatoma Trombocitopenia asociada al VIH Infección por <i>Listeria monocytogenes</i> Enfermedad inflamatoria pélvica
EVENTOS DE CATEGORÍA C (DEFINITORIOS DE SIDA)
Candidiasis traqueal, bronquial o pulmonar Candidiasis esofágica Carcinoma cervical invasivo Coccidioidomicosis extrapulmonar Criptococosis extrapulmonar Criptosporidiosis intestinal crónica (más de 1 mes de duración) Infección por CMV distinta de hígado, bazo o ganglios linfáticos Retinitis por CMV Encefalopatía por VIH Herpes simple con úlcera mucocutánea de más de 1 mes de evolución, bronquitis o neumonía Histoplasmosis diseminada extrapulmonar Cistoisporiasis crónica Sarcoma de Kaposi Linfomas no Hodgkin (Burkitt, inmunoblástico, linfoma cerebral primario) Infección por <i>Mycobacterium avium complex</i> o infección extrapulmonar por <i>M. kansasii</i> Tuberculosis pulmonar o extrapulmonar Otras micobacterias, diseminadas o extrapulmonares Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> Neumonía recurrente (2 o más episodios en 1 año) Leucoencefalopatía multifocal progresiva Bacteriemia recurrente por <i>Salmonella no-typhi</i> Toxoplasmosis cerebral Síndrome de emaciación por VIH (<i>wasting syndrome</i>)

Tabla 17.2. Clasificación clínica de la infección por VIH (criterios CDC).

- **Categoría A:** incluye la primoinfección clínica (o síndrome retroviral agudo), la fase asintomática y la fase de linfadenopatía generalizada persistente.
- **Categoría B:** comprende las patologías no incluidas en las categorías A y C. Pueden manifestarse clínicamente cuando todavía el deterioro inmunológico no es muy grave.
- **Categoría C:** incluye las enfermedades oportunistas típicas de las fases más avanzadas de la enfermedad.

■ Clasificación inmunológica

Los criterios de la clasificación inmunológica son los siguientes:

- **Categoría 1:** paciente con ≥ 500 linfocitos T-CD4/ μ L (o más del 28% del recuento linfocitario total).
- **Categoría 2:** paciente con 200-499 linfocitos T-CD4/ μ L (o 14-28% del recuento linfocitario total).
- **Categoría 3:** paciente con < 200 linfocitos T-CD4/ μ L (o menos del 14% del recuento linfocitario total).

Desde un punto de vista formal, se considera que un paciente cumple criterios de sida (síndrome de inmunodeficiencia adquirida) si está incluido en la categoría C (C1, C2, C3) en Europa. En Estados Unidos también se considera sida a los estadios A3 y B3.

17.7. Primoinfección clínica (síndrome retroviral agudo)

La primoinfección por el VIH cursa de modo sintomático en solo el 30-50% de los pacientes. Se manifiesta entre 2-4 semanas después de la infección, coincidiendo con el pico inicial de carga viral y el descenso transitorio de los linfocitos T-CD4.

Hay diversos cuadros clínicos que pueden producirse en este momento, si bien el más característico remeda un síndrome mononucleósico (fiebre, cefalea, faringitis, astenia, artromialgias y linfadenopatías) que desaparece espontáneamente al cabo de pocas semanas.

En ocasiones se puede acompañar de una meningoencefalitis aséptica similar a otras infecciones virales, cuadros de neuropatía periférica o diversas manifestaciones dermatológicas (exantema maculopapular o úlceras mucocutáneas). Excepcionalmente se puede asociar a una inmunodepresión grave transitoria que favorezca la aparición de infecciones oportunistas.

Recordar

- La mayor parte de los cuadros de primoinfección por el VIH transcurren de forma asintomática. Debido a la posibilidad de que la serología ofrezca un resultado falsamente negativo ("período ventana"), la técnica diagnóstica de elección en tal escenario es la PCR.

17.8. Linfadenopatía generalizada persistente

Este cuadro, incluido en la categoría A de los CDC, se define por la presencia de ganglios linfáticos mayores de 1 cm en dos o más localizaciones extrainguinales durante más de 3 meses, sin causa alternativa que lo justifique. Es la expresión clínica de esa hiperactivación del sistema inmunitario la que intenta contener al VIH en los ganglios linfáticos.

En la era previa al tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), la disminución del tamaño de las adenopatías representaba un signo de mal



pronóstico, ya que implicaba que el sistema inmunológico del paciente no era capaz de contener al VIH en los ganglios linfáticos, por lo que anticipaba la replicación viral incontrolada y el desarrollo de la fase avanzada de la enfermedad.

17.9. Infecciones oportunistas

A continuación se repasan las infecciones oportunistas más importantes asociadas a la infección por VIH (Tabla 17.3).

AGENTE	1.ª ELECCIÓN	2.ª ELECCIÓN
Bacterias		
<i>Bartonella henselae</i>	Azitromicina o eritromicina	Doxiciclina más rifampicina
<i>Mycobacterium avium complex</i>	Claritromicina más etambutol más una rifamicina (rifampicina, rifabutina o rifapentina)	
<i>Rhodococcus equi</i>	Eritromicina más rifampicina y/o vancomicina	Linezolid, amoxicilina-clavulánico
Hongos		
<i>Candida spp.</i>	Fluconazol	Anfotericina B, itraconazol, voriconazol, equinocandinas
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Anfotericina B liposomal más flucitosina	Fluconazol, voriconazol, itraconazol
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	Cotrimoxazol	Pentamidina intravenosa, dapsona más pirimetamina, clindamicina más primaquina, atovaquona
Parásitos		
<i>Cryptosporidium</i>	Nitazoxanida, tratamiento antirretroviral	
<i>Cyclospora cayentanensis</i>	Cotrimoxazol	
<i>Cystoisospora belli</i>	Cotrimoxazol	
<i>Leishmania donovani/infantum</i>	Anfotericina B liposomal	Antimoniales pentavalentes, miltefosina
Microsporidios	Albendazol, fumagilina	
<i>Toxoplasma gondii</i>	Sulfadiazina más pirimetamina	Clindamicina más pirimetamina
Virus		
Citomegalovirus	Ganciclovir, valganciclovir	Foscarnet, cidofovir
Polyomavirus (virus JC)	Tratamiento antirretroviral	Arabinósido de citosina

Tabla 17.3. Tratamiento de las infecciones oportunistas.

■ Infecciones fúngicas

Son varias las infecciones fúngicas a destacar en el paciente con infección por el VIH.

Candida spp.

La candidiasis es la infección fúngica más frecuente en el paciente con infección por el VIH. Habitualmente es de naturaleza superficial, con afectación exclusiva de mucosas, siendo más raras las formas invasivas (como la candidemia). Puede afectar a la mucosa oral (*muguet*), faríngea y vaginal (lesiones sobrelevadas y blanquecinas que se separan con facilidad con una espátula).

En etapas más avanzadas de inmunodeficiencia se puede producir candidiasis traqueal, bronquial, o esofágica.

Recuerda

- La presencia de disfagia progresiva en un paciente con infección por el VIH y *muguet* oral sugiere el diagnóstico de candidiasis esofágica.

El diagnóstico se basa en el cultivo del exudado de la zona afectada. El tratamiento de las lesiones orales o vaginales se puede hacer con nistatina tópica. Las infecciones más graves requieren tratamiento sistémico con fluconazol u otros azoles, equinocandinas o anfotericina B en especies intrínsecamente resistentes al fluconazol (*Candida krusei*) o con sensibilidad habitualmente disminuida (*C. glabrata*).

Cryptococcus neoformans

Es la causa más frecuente de meningitis en pacientes con infección por VIH a nivel mundial (no así en nuestro medio, donde la incidencia es relativamente baja) y tiene lugar particularmente en presencia de recuentos de linfocitos T-CD4 menores de 100 células/ μ L.

Se adquiere por inhalación de las levaduras, particularmente tras la exposición a los excrementos de palomas. Produce un cuadro de meningitis subaguda con las características propias de esta entidad en el LCR (pleocitosis de predominio linfocitario, marcada hipoglucorraquia e hiperproteínorraquia).

Es característico que se acompañe de notable hipertensión intracraneal (debida a que las levaduras bloquean la reabsorción del LCR en las granulaciones aracnoideas). También puede afectar a otros órganos como el pulmón o la próstata.

Recuerda

- La presencia de una meningitis de curso crónico con marcada elevación de la presión de apertura del LCR (hasta 40-50 cm H₂O) es muy sugerente de criptococosis.

El diagnóstico de presunción puede realizarse tras la visualización de estructuras típicas en la tinción con tinta china del LCR (Figura 17.5).

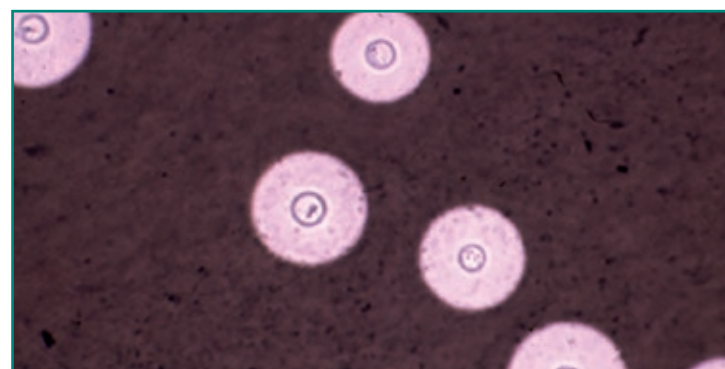


Figura 17.5. Tinción con tinta china del LCR en un paciente con meningitis criptocócica.

El diagnóstico se confirma tras la detección del antígeno capsular del *Cryptococcus* mediante aglutinación de partículas de látex en LCR (esta técnica, además de ser más sensible que la tinta china, tiene la ventaja de que también se puede realizar en sangre completa o suero).

El tratamiento de elección es la anfotericina B liposomal asociada con flucitosina. Es fundamental la realización de punciones lumbares de forma frecuente para evacuar el LCR y controlar la hipertensión intracraneal. Se debe iniciar profilaxis secundaria con fluconazol.

Pneumocystis jirovecii

Previamente denominado *Pneumocystis carinii* y considerado un parásito, las últimas clasificaciones taxonómicas lo sitúan entre los hongos. Es un microorganismo ubicuo e infecta a la gran mayoría de la población adulta, pero característicamente solo produce patología en sujetos gravemente inmunodeprimidos (recuento de linfocitos T-CD4 menor de 200 células/ μ L).

El cuadro clínico típico es el de una neumonía de evolución subaguda, con hipoxemia progresiva y escasa tos sin expectoración **MIR 23-24, 10**.

Radiológicamente suele acompañarse de infiltrados intersticiales bilaterales con patrón microquístico, si bien en pacientes muy inmunodeprimidos la radiografía puede ser normal. Puede complicarse con la aparición de neumotórax espontáneo **MIR 15-16, 17**. Analíticamente es característica la elevación de las cifras de LDH.

El diagnóstico se realiza visualizando el microorganismo en el esputo inducido o en el lavado broncoalveolar con tinciones como azul de toluidina o plata-metamina de Gömöri (**Figura 17.6**). También puede recurrirse a la inmunofluorescencia directa o a la PCR en el lavado.

El tratamiento de elección es trimetoprim-sulfametoxazol (cotrimoxazol), cuyo principal efecto secundario es la mielotoxicidad. En casos graves (pO_2 arterial menor de 70 mmHg o gradiente alvéolo-arterial mayor de 35 mmHg) se aconseja añadir esteroides al tratamiento. El de segunda elección es la pentamidina intravenosa (otras alternativas son dapsona asociada a pirimetamina, clindamicina asociada a primaquina, o atovacuona).



Figura 17.6. Formas quísticas de *Pneumocystis jirovecii* en el lavado broncoalveolar.

Todos los pacientes recuperados deben realizar profilaxis secundaria; además, hay indicación de profilaxis primaria en pacientes con menos de 200 linfocitos T-CD4/ μ L. El fármaco de elección como profilaxis es el cotrimoxazol y, como alternativa, la pentamidina inhalada (aunque este último solo protege frente a las formas pulmonares de la infección) la atovacuona o la dapsona.

Recomenda

- *Pneumocystis jirovecii* es un hongo no cultivable en el laboratorio, por lo que el diagnóstico reside en la visualización directa mediante tinciones específicas en muestras respiratorias o en las técnicas de biología molecular.

Infecciones por parásitos

Las infecciones oportunistas causadas por parásitos más destacables son las siguientes:

Toxoplasma gondii

Es la causa más frecuente de convulsiones tras la encefalopatía por VIH y constituye la infección secundaria del SNC más habitual en los pacientes con sida. Es un protozoo cuyo huésped habitual es el gato. Se transmite al ser humano mediante el contacto con excrementos del felino o después de la ingesta de carne poco cocinada, tras lo que entra en una fase de infección latente (en forma de quistes con bradizoítos localizados en el músculo, el corazón, el cerebro y el globo ocular).

Suele producir manifestaciones clínicas en pacientes con menos de 100 linfocitos T-CD4/ μ L. El cuadro característico consiste en el desarrollo de lesiones ocupantes de espacio en el parénquima cerebral que se ponen de manifiesto en forma de crisis comiciales o sintomatología neurológica focal.

La imagen típica en la TC es la de una lesión redondeada con efecto masa (edema y compresión de estructuras adyacentes) que capta contraste "en anillo". Esta imagen radiológica, en el contexto de una infección avanzada por VIH y una serología positiva (IgG) frente a *Toxoplasma*, es un criterio suficiente para iniciar tratamiento empírico **MIR 21-22, 19**.

Actualmente, la amplificación del ADN del parásito en el LCR mediante técnicas de PCR también es útil en el diagnóstico. Si la evolución clinicoradiológica no es adecuada al cabo de 3-4 semanas de tratamiento empírico, está indicada la realización de una biopsia cerebral para diagnosticar otras patologías (otro tipo de abscesos o, frecuentemente, un linfoma cerebral primario) (**Figura 17.7**).

Recomenda

- La toxoplasmosis cerebral y el linfoma cerebral primario pueden producir un cuadro clínico y radiológico similar. Debido a la mayor incidencia de la primera, está indicado iniciar tratamiento empírico frente a *Toxoplasma* y realizar una biopsia únicamente en caso de mala evolución.

El tratamiento de primera elección es la combinación de sulfadiazina más pirimetamina (el principal efecto adverso es la leucopenia, que se minimiza añadiendo suplementos de ácido fólico) durante 6-8 semanas. Como alternativa (p. ej., en caso de alergia a las sulfamidas) puede recurrirse a la clindamicina asociada a pirimetamina.

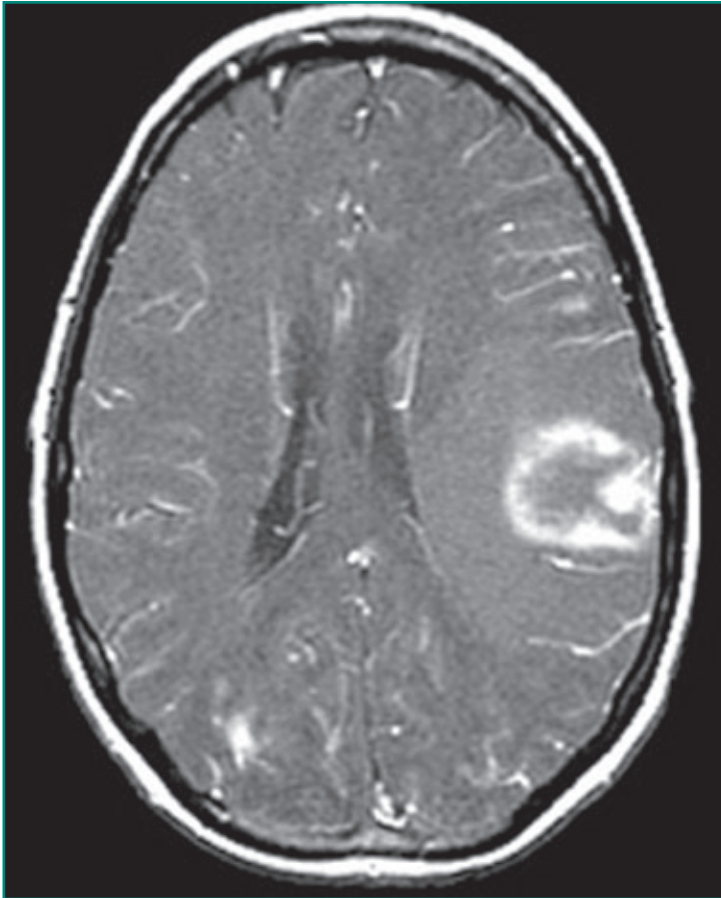


Figura 17.7. TC craneal con contraste de paciente con toxoplasmosis cerebral (lesión con captación de contraste "en anillo").

La profilaxis primaria en presencia de menos de 100 linfocitos T-CD4/ μ L se realiza con cotrimoxazol (que el paciente ya debería estar recibiendo como profilaxis para *P. jirovecii*). La profilaxis secundaria se realiza con sulfadiacina combinada con pirimetamina (igual que el tratamiento) o, como alternativa, clindamicina asociada a pirimetamina.

Recuerda

- La profilaxis secundaria en pacientes con un episodio previo de toxoplasmosis debe realizarse con sulfadiacina y pirimetamina, los mismos fármacos empleados en su tratamiento.

Parásitos intestinales

Dentro de este grupo están incluidos *Cryptosporidium*, *Cystoisospora belli*, microsporidios (la principal especie patógena es *Enterocytozoon bienersi*) y *Cyclospora cayatanensis*. Desde un punto de vista taxonómico, los microsporidios son considerados como hongos. Causan cuadros de diarrea prolongada de carácter inespecífico y no enteroinvasivo en pacientes con inmunodeficiencia avanzada (habitualmente menos de 200 linfocitos T-CD4/ μ L). También se describen cuadros de colangitis y colecistitis alitiásica. Es muy infrecuente que produzcan cuadros extraintestinales.

El diagnóstico se realiza mediante la detección de ooquistes o formas infectantes del parásito en heces, que en el caso de *Cryptosporidium*, *Cystoisospora* y *Cyclospora* pueden visualizarse con tinciones de ácido-alcohol

resistencia modificadas (tinción de Kinyoun). La presencia de microsporidios se puede poner de manifiesto mediante una tinción tricrómica de Weber en heces.

El tratamiento de elección para las infecciones por *Cystoisospora* y *Cyclospora* es el cotrimoxazol; en el caso de los microsporidios, albendazol o fumagilina. Si bien clásicamente se ha considerado que para la infección por *Cryptosporidium* no hay fármacos eficaces (más allá de mejorar la situación inmunológica mediante el tratamiento antirretroviral), puede emplearse la nitazoxanida **MIR 16-17, 109**.

Recuerda

- La visualización mediante tinción de ácido-alcohol resistencia (Kinyoun) de estructuras quísticas en las heces de un paciente con infección por el VIH y diarrea prolongada no es compatible con el diagnóstico de microsporidiasis.

Leishmania donovani/infantum

Constituye una causa importante de fiebre de origen desconocido en pacientes con infección por el VIH. Típicamente cursa con hepatoesplenomegalia, fiebre prolongada, diaforesis nocturna, hipergammaglobulinemia policlonal y citopenias periféricas.

En comparación con la población general, los sujetos con leishmaniasis e infección por VIH tienden a presentar localizaciones viscerales atípicas, falsos negativos en la serología, abundante presencia de amastigotes cutáneos y frecuentes recidivas. Para el tratamiento se recurre a la anfotericina B liposomal y, como alternativa, a los antimoniales pentavalentes o a la miltefosina **MIR 23-24, 170**.

Infecciones bacterianas

Las infecciones oportunistas bacterianas más destacables en el paciente con infección VIH están causadas por las siguientes bacterias que vamos a ver.

Bacterias causantes de diarrea (*Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Clostridioides difficile*)

El diagnóstico en los tres primeros casos se basa en el coprocultivo, mientras que para diagnosticar un cuadro diarreico producido por *C. difficile* habitualmente se recurre a la detección de la toxina en heces.

Ante la negatividad de dichas pruebas en un paciente con infección por el VIH y diarrea persistente, y una vez descartada la implicación de protozoos intestinales, se debe realizar una colonoscopia con biopsia rectal a fin de descartar la posibilidad de colitis por CMV o infección diseminada por *Mycobacterium avium complex*. Si no se alcanza el diagnóstico mediante estos procedimientos y el cuadro diarreico tiene una duración mayor de 1 mes, lo más probable es que el agente causal sea el propio VIH.

Mycobacterium tuberculosis

La enfermedad tuberculosa es muy prevalente en España entre pacientes con infección por el VIH, hasta el punto de que constituye la enfermedad definitoria de **sida** (evento C de los CDC) más frecuente en nuestro medio.

Su incidencia está notablemente incrementada respecto de la población general incluso cuando el deterioro inmunológico aún no es muy evidente (el riesgo aumenta de forma exponencial conforme el recuento de linfocitos T-CD4 desciende por debajo de 300 células/ μ L), ya se presente con formas pulmonares o, más frecuentemente que en no infectados por el VIH, formas extrapulmonares y diseminadas (tuberculosis miliar).

El tratamiento de la tuberculosis pulmonar se realiza con las mismas pautas que en sujetos no infectados por VIH (fase intensiva con cuatro fármacos durante 2 meses, seguida de la fase de continuación con isoniazida y rifampicina durante 4 meses), ya que la probabilidad de respuesta al tratamiento es comparable en ambas poblaciones.

Solo en pacientes con un recuento de linfocitos T-CD4 inferior a 100 células/ μ L en los que se prevea una mala respuesta inmunológica al tratamiento antirretroviral, se recomienda (con bajo nivel de evidencia) prolongar el tratamiento hasta los 9 meses (véase el tema 7 de este manual).

Recomenda

- En términos generales, la pauta de tratamiento de la enfermedad tuberculosa activa en el paciente con infección por el VIH es superponible a la de la población general.

Las interacciones entre los fármacos antituberculosos y antirretrovirales constituyen uno de los principales problemas en la población VIH. Es preciso evitar la administración conjunta de rifampicina e inhibidores de la proteasa (pues ambos se metabolizan por el citocromo P-450), por lo que se recomienda recurrir a regímenes con inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos (como efavirenz) o inhibidores de la integrasa.

El tratamiento de la infección tuberculosa latente (régimen de 12 meses con isoniazida o 4 meses con rifampicina) debe ser administrado a todos los infectados por el VIH con prueba de la tuberculina (independientemente de su edad y del diámetro máximo de la induración) o test IGRA positivo, así como a aquellos con prueba de la tuberculina negativa que hayan estado en contacto con sujetos tuberculosos.

Mycobacterium avium complex

Es la micobacteria atípica más importante, que produce infección en fases muy avanzadas de la enfermedad (habitualmente con recuentos de linfocitos T-CD4 inferiores a 50 células/ μ L).

Se suele manifestar en forma de infección diseminada, con fiebre, diaforesis, pérdida ponderal, adenopatías y, ocasionalmente, dolor abdominal y diarrea, además de la clínica propia de la afectación pulmonar. El diagnóstico se establece mediante hemocultivo o biopsia del órgano involucrado

(médula ósea o intestino), en la que se observan bacilos ácido-alcohol resistentes en el interior de los macrófagos.

El tratamiento de elección se basa en la combinación de claritromicina, etambutol y una rifamicina (rifampicina, rifabutina o rifapentina) durante al menos 12 meses.

Rhodococcus equi

Es un cocobacilo grampositivo aerobio, con tinción débilmente ácido-alcohol resistente, que puede producir cuadros de neumonía necrotizante, particularmente en sujetos en contacto con ganado equino.

Para el tratamiento se recurre a la eritromicina, en algunas ocasiones asociada a rifampicina y vancomicina.

Bartonella henselae

En inmunocompetentes es el agente etiológico de la "enfermedad por arañazo de gato". Por otra parte, en el paciente con infección por VIH produce un cuadro cutaneovascular denominado angiomatosis bacilar, cuya expresión a nivel visceral se conoce como peliosis hepática.

El diagnóstico se realiza por biopsia (tinción de Warthin-Starry) o mediante serología o cultivo en sangre. El tratamiento de elección es eritromicina o azitromicina, con administración de cursos prolongados.

Recomenda

- Cuando un paciente con infección por VIH y nivel avanzado de inmunosupresión inicia tratamiento antirretroviral se puede producir un empeoramiento paradójico de sus infecciones oportunistas (síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica) tras el rápido ascenso del recuento de linfocitos T-CD4, particularmente en casos de tuberculosis y meningitis criptocócica ► MIR 20-21, 124; MIR 12-13, 112.

Infecciones por virus

Las infecciones oportunistas víricas más destacables en el paciente con infección VIH están causadas por los siguientes agentes:

Citomegalovirus

El citomegalovirus (CMV) produce manifestaciones clínicas en fases avanzadas de la enfermedad (habitualmente con recuentos de linfocitos T-CD4 inferiores a 100 células/ μ L). Puede cursar como adenitis necrotizante (que a su vez puede acompañarse de crisis addisonianas con insuficiencia suprarrenal aguda), colitis, esofagitis (con escasas úlceras de gran tamaño y profundas que pueden llegar a perforarse), meningoencefalitis o, lo que es más característico, retinitis. La retinitis por CMV se presenta en forma de pérdida de visión indolora e irreversible.

El diagnóstico se puede fundamentar en la histología (cuerpos de inclusión característicos) e inmunohistoquímica de la biopsia del órgano afecto, o mediante antígenoemia o PCR en sangre periférica.



El diagnóstico de la retinitis es exclusivamente clínico, a partir de una imagen oftalmoscópica sugerente de hemorragias y exudados amarillentos perivasculares (Figura 17.8) ► MIR 16-17, 27-OF.

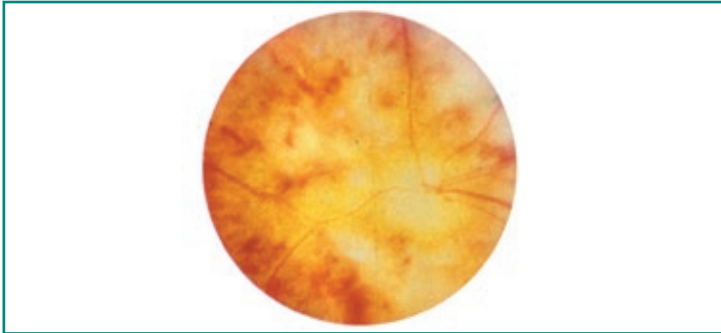


Figura 17.8. Retinitis por CMV.

El tratamiento de elección es **ganciclovir** o su profármaco activo por vía oral, valganciclovir. En caso de resistencia viral o toxicidad medular, se debe sustituir por foscarnet (produce toxicidad renal y alteraciones electrolíticas) o cidofovir (que también se asocia a toxicidad renal e hipotonía ocular). Actualmente, la profilaxis secundaria frente a esta infección se puede realizar con valganciclovir, al igual que la profilaxis primaria (que solo se administra en casos altamente seleccionados).

Virus herpes simple

Produce infección recurrente orolabial, genital y perianal. También ocasiona esofagitis (con úlceras pequeñas y múltiples de distribución herpetiforme). El tratamiento de elección es aciclovir o sus derivados.

Virus varicela-zóster

En el paciente con VIH produce infecciones cutáneas extensas que afectan a varios dermatomas y son muy dolorosas. También puede ocasionar meningitis o encefalitis con componente vasculítico. El tratamiento de elección es aciclovir por vía intravenosa a dosis altas (reservado para formas graves) o sus derivados.

Recordar

- El aciclovir administrado por vía intravenosa a dosis elevadas puede producir nefrotoxicidad por precipitación del fármaco en el interior de los túbulos renales. Por ello es preciso forzar la diuresis mediante una sueroterapia vigorosa.

Virus de Epstein-Barr

Está relacionado con la etiopatogenia del linfoma tipo Burkitt, el linfoma cerebral primario y la neumonía intersticial linfoide (propia de pacientes pediátricos), así como en la leucoplasia oral vellosa.

Virus herpes humano tipo 8

Está implicado en la etiología del sarcoma de Kaposi, en la enfermedad de Castleman multicéntrica y en el linfoma primario de cavidades o de serosas (pleural o peritoneal).

Poliomavirus JC

Perteneciente al género *Polyomavirus*, en fases muy avanzadas (generalmente por debajo de 50 linfocitos T-CD4/ μ L) produce un cuadro de desmielinización parcheada del SNC, denominado leucoencefalopatía multifocal progresiva. Se presenta con diversos cuadros de afectación neurológica y una imagen característica en la RMN cerebral (múltiples lesiones de forma irregular e hiperintensas en secuencias potenciadas en T2, distribuidas por la sustancia blanca periventricular, que no captan contraste paramagnético y sin efecto masa) (Figura 17.9) ► MIR 15-16, 107.

La amplificación del genoma viral en el LCR mediante PCR y la inmunohistoquímica en la biopsia cerebral son útiles para confirmar el diagnóstico, a diferencia de la serología (ya que el virus JC infecta de forma asintomática a gran parte de la población adulta).

El único tratamiento eficaz es la mejora del estado inmunológico del paciente mediante el propio tratamiento antirretroviral; también se ha empleado, con escaso éxito, el arabinósido de citosina.

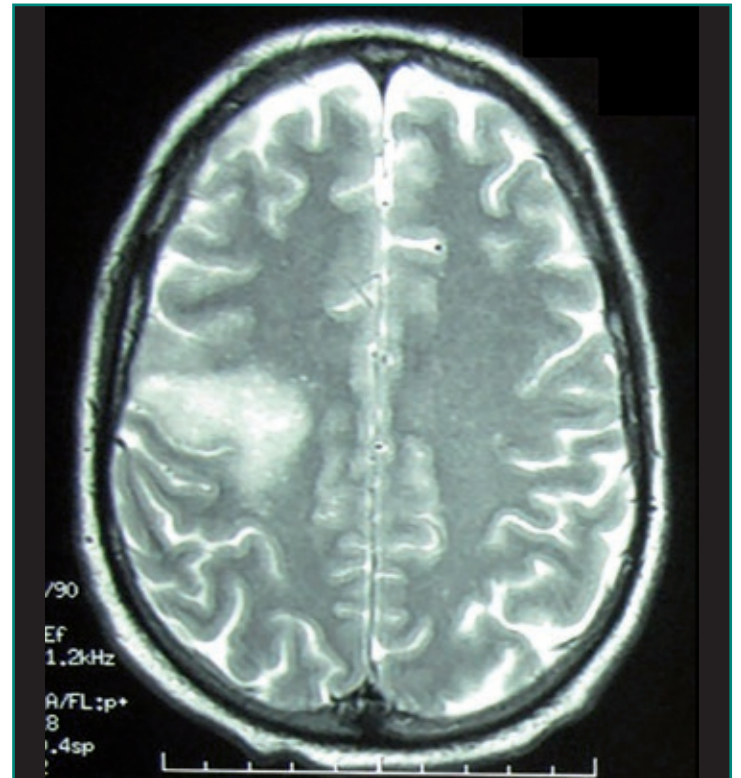


Figura 17.9. Leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Recordar

- La leucoencefalopatía multifocal progresiva también puede aparecer en pacientes con esclerosis múltiple que reciben natalizumab (anticuerpo monoclonal dirigido contra las integrinas α 4).

Virus de la hepatitis C

Es la principal causa de hepatopatía crónica en pacientes con infección por el VIH.

En comparación con la población general, la coinfección VIH-VHC se asocia a un mayor riesgo de evolución a cirrosis y de desarrollo de carcinoma hepatocelular, si bien esta historia natural se ha visto modificada con la llegada de los agentes de acción directa frente al VHC (véase el tema correspondiente en el manual de Digestivo).

En España se realizan trasplantes hepáticos y renales en pacientes coinfectados por VIH-VHC que mantengan buena situación inmunológica bajo tratamiento antirretroviral y ausencia de contraindicaciones para el procedimiento.

17.10. Afectación neurológica

Además de las infecciones oportunistas y de las neoplasias con afectación del SNC, el propio VIH es responsable de diversas manifestaciones neurológicas que no necesariamente se correlaciona con el grado de inmunodepresión. Supone la causa más frecuente de clínica neurológica (convulsiones) en pacientes infectados.

- **Encefalopatía por VIH** (antes denominada complejo demencia-sida). Se trata de un cuadro de encefalitis subaguda o demencia de tipo subcortical. El LCR puede mostrar aumento de células y proteínas, y en las imágenes de la RMN aparecen datos inespecíficos (nódulos hiperintensos y atrofia cortical). El tratamiento antirretroviral puede mejorar la situación funcional de estos pacientes.
- **Meningoencefalitis aséptica**. Puede aparecer como parte del síndrome retroviral agudo durante la primoinfección.
- **Mielopatía vacuolar**. Con afectación predominante de los cordones posteriores. No suele reaparecer tras la introducción del tratamiento antirretroviral.
- **Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica**. Adopta un curso recurrente.
- **Polineuropatía sensitiva distal**. Simétrica y de predominio sensitivo, en ocasiones está asociada al tratamiento con inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos.
- **Miopatía**. Es típica de pacientes sometidos a tratamiento con AZT.

17.11. Neoplasias asociadas a la infección por VIH

■ Neoplasias de órgano sólido

Los carcinomas de cérvix y ano son especialmente frecuentes en pacientes con infección VIH, en ambos casos relacionados con la infección por el virus del papiloma humano (VPH). También presentan una mayor incidencia de melanoma cutáneo.

■ Linfomas

Suelen ser de alto grado e inmunofenotipo B, como el linfoma inmunoblástico, el linfoma tipo Burkitt o el linfoma cerebral primario (todos ellos clasificados dentro de la categoría C de los CDC).

En la etiopatogenia del linfoma cerebral primario está implicado el VEB, y precisa de un diagnóstico diferencial con la toxoplasmosis cerebral (que

en ocasiones exige una biopsia cerebral). También es más frecuente en los pacientes con infección VIH la enfermedad de Castleman multicéntrica (hiperplasia angiofolicular linfoide), aunque no debe ser considerada como un linfoma propiamente dicho.

■ Sarcoma de Kaposi

Su incidencia ha disminuido notablemente tras la introducción del TARGA. El VHH-8 está implicado en su etiopatogenia.

Son lesiones de proliferación vascular (células fusiformes) típicamente cutáneas y mucosas (cavidad oral), si bien pueden afectar a cualquier órgano (**Figura 17.10**).



Figura 17.10. Sarcoma de Kaposi.

Histológicamente es característica la presencia en dermis de proliferación de canales vasculares irregulares que rodean parcialmente los vasos sanguíneos ("signo del promontorio").

Respecto a sus lesiones cutáneas elementales, se manifiesta de forma consecutiva en distintos estadios (mácula, placa y tumor) de color violáceo, que en ocasiones obligan a realizar el diagnóstico diferencial con la angiomatosis bacilar.

La localización visceral más frecuente es la intestinal, en tanto que la pulmonar es la que confiere un peor pronóstico (**Tabla 17.4**).

	SARCOMA DE KAPOSI CLÁSICO	SARCOMA DE KAPOSI ASOCIADO AL VIH
Localización	Distal en miembros inferiores	Proximal (cara, cuello y tronco)
Distribución de las lesiones	Unilaterales	Bilaterales (frecuentemente simétricas siguiendo las líneas de Blaschko de la piel)
Evolución	Insidiosa	Rápidamente progresiva
Afectación mucosa	Excepcional	Frecuente (tubo digestivo)
Afectación visceral	No	Frecuente (particularmente intestinal)
Tratamiento	Observación clínica (excepcionalmente cirugía)	TARGA, tratamiento intralesional o quimioterapia sistémica (antraciclinas)

Tabla 17.4. Diferencias entre el sarcoma de Kaposi clásico y el asociado a la infección por VIH.



Según la localización y el grado de extensión, el tratamiento será más o menos agresivo, desde resección local o inyección de interferón- α intraleSIONAL, hasta quimioterapia sistémica (doxorubicina liposomal).

La aparición y el pronóstico de esta enfermedad están muy relacionados con el deterioro inmunológico y por ello, en muchas ocasiones, mejora de forma espontánea tras la introducción del tratamiento antirretroviral.

17.12. Dermatosis asociadas a la infección por VIH

La mayoría de los pacientes con infección por VIH presentan alguna dermatosis a lo largo del curso de su enfermedad.

■ Dermatosis infecciosas

Las dermatosis infecciosas asociadas a la infección por VIH son:

- **Candidiasis orofaríngea (*muguet*)**. Constituye la dermatosis más frecuente, ya que prácticamente aparece en el 100% de los pacientes en algún momento de la evolución de la infección.
- **Exantema del síndrome retroviral agudo**. Tiene lugar en algunos pacientes a las pocas semanas de la primoinfección. De carácter maculoso e inespecífico, puede asemejarse al de la mononucleosis infecciosa.
- **Infecciones por herpesvirus (VHS y VVZ)**. Es frecuente la aparición de formas necrótico-hemorrágicas con lesiones múltiples o diseminadas que responden mal al tratamiento.
- **Leucoplasia oral vellosa**. Se trata de placas blanquecinas que asientan en los bordes laterales de la lengua y que, a diferencia del *muguet*, no se desprenden con el raspado mecánico. Está producida por el VEB y constituye un evento de categoría B de la clasificación de los CDC (**Figura 17.11**). Presenta escasa significación clínica.
- **Angiomatosis bacilar**. Cursa en forma de pápulas rojizas de aspecto vascular, por lo que debe realizarse un diagnóstico diferencial con el sarcoma de Kaposi.



Figura 17.11. Leucoplasia oral vellosa.

■ Dermatosis no infecciosas

Las dermatosis no infecciosas asociadas a la infección por VIH son las siguientes:

- **Dermatitis seborreica**. Constituye la dermatosis no infecciosa más frecuente, y tiende a producir una afectación más extensa y persistente en comparación con la población general.
- **Foliculitis eosinofílica**. Clínicamente destaca el prurito, aunque se discute su posible etiología medicamentosa.
- **Aftosis oral recidivante**. Puede ser refractaria al tratamiento, por lo que en ocasiones es preciso recurrir a la talidomida.
- **Agravamiento de la psoriasis** en placas, que presenta un curso clínico más agresivo que en la población general y se asocia con más frecuencia a artropatía psoriásica.

17.13. Tratamiento

■ Profilaxis y vacunaciones

Los pacientes con infección por el VIH deben recibir inmunización anti-neumocócica mediante la vacuna conjugada 13-valente (preferentemente con recuentos de linfocitos T-CD4 superiores a 200/ μ L para conseguir una mayor eficacia), vacunación antigripal anual, vacunación frente a la COVID-19, vacunación frente al zóster (con la vacuna de subunidades del VVZ), recuerdo frente a tétanos-difteria (Td) según corresponda por su historia vacunal previa, vacunación antimeningocócica (incluyendo serotipos A, B, C, W135 e Y) y vacunación, si procede, frente a VHA y VHB. También se debe evaluar la indicación de tratamiento de la infección tuberculosa latente y las profilaxis primarias y secundarias que correspondan según su situación inmunológica (**Tabla 17.5**) ► MIR 13-14, 189.

Es necesario recordar que en el momento actual se contempla la retirada de la profilaxis primaria y secundaria frente a los patógenos oportunistas bajo ciertas condiciones (carga viral controlada tras al menos 6 meses de tratamiento antirretroviral, y recuento de linfocitos T-CD4 superior a 200 células/ μ L durante al menos 3-6 meses). Algunas vacunas vivas atenuadas (triple vírica, zóster de virus atenuados o fiebre amarilla) deben administrarse solo en pacientes con recuentos de linfocitos T-CD4 superiores a 350 células/ μ L, mientras que otras están siempre contraindicadas (polio oral, cólera oral, fiebre tifoidea oral o BCG).

AGENTE	INDICACIÓN	PAUTA
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	Primaria: < 200 linfocitos T-CD4/ μ L Secundaria: episodio previo de neumonía por <i>P. jirovecii</i>	Cotrimoxazol Pentamida inhalada, dapsona (alternativas)
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Secundaria: episodio previo de infección por <i>C. neoformans</i>	Fluconazol
<i>Toxoplasma gondii</i>	Primaria: < 100 linfocitos T-CD4/ μ L Secundaria: episodio previo de infección por <i>T. gondii</i>	Primaria: cotrimoxazol Secundaria: sulfadiacina más pirimetamina
Citomegalovirus	Primaria y secundaria: en casos seleccionados con < 50 linfocitos T-CD4/ μ L	Valganciclovir
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Contacto con sujetos con tuberculosis Infección latente (prueba de la tuberculina y/o IGRA positivo)	Isoniacida (12 meses)

Tabla 17.5. Indicaciones y pautas en la profilaxis de las infecciones oportunistas.

Recuerda

- En el paciente con infección por el VIH están indicadas las siguientes vacunas: antineumocócica conjugada, antigripal anual, frente al SARS-CoV-2, frente al zóster (vacuna de subunidades), frente al VHB (si no presenta inmunidad previa), antimeningocócica y recuerdo frente a tétanos-difteria.

Fármacos antirretrovirales

En cuanto al tratamiento antirretroviral específico para el VIH, actualmente hay siete grupos de fármacos diferentes (Tabla 17.6).

FÁRMACO	EFECTOS ADVERSOS
Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos	
- Zidovudina (AZT) - Didanosina (ddI) - Estavudina (d4T) - Lamivudina (3TC) - Emtricitabina (FTC) - Abacavir (ABC)	- Anemia, miopatía mitocondrial y lipodistrofia - Acidosis láctica, pancreatitis y neuropatía periférica - Acidosis láctica, pancreatitis y neuropatía periférica - Bien tolerado - Bien tolerado - Reacciones de hipersensibilidad en portadores del haplotipo HLA B*5701
Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleótidos	
Tenofovir (TDF o TAF)	Nefrotoxicidad y osteopenia a largo plazo (sobre todo con la formulación como TDF)
Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos	
- Nevirapina (NVP) - Efavirenz (EFV) - Etravirina (ETV) - Rilpivirina (RPV) - Doravirina (DOR)	- Hipersensibilidad (exantema y alteraciones del perfil hepático) - Mareos, "sueños vívidos" y teratogenicidad - Bien tolerado. Hipersensibilidad - Bien tolerado - Recientemente comercializado. Habitualmente bien tolerado (exantema)
Inhibidores de la proteasa	
- Saquinavir (SQV) - Ritonavir (RTV) - Fosamprenavir (fAPV) - Lopinavir (LPV) - Atazanavir (ATV) - Darunavir (DRV) - Tipranavir (TPV)	- Mala biodisponibilidad oral. Actualmente en desuso - Diarrea - Exantema. Actualmente en dehuso - Diarrea - Hiperbilirrubinemia, bloqueo aurículoventricular - Bien tolerado - Hemorragia intracraneal (infrecuente)
Inhibidores de la fusión	
Enfuvirtida (ENF)	Reacciones locales en el punto de inyección
Inhibidores del acoplamiento	
Fostemsavir	Recientemente comercializado, bien tolerado
Inhibidores de la integrasa	
- Raltegravir (RAL) - Elvitegravir (EVG) - Dolutegravir (DTG) - Bictegravir (BIC) - Cabotegravir (CAB)	- Bien tolerado - Bien tolerado, se emplea asociado a cobicistat (riesgo de interacciones) - Bien tolerado - Bien tolerado (recientemente comercializado) - Bien tolerado, se administra por vía intramuscular con periodicidad mensual
Antagonistas del correceptor CCR5	
Maraviroc (MVC)	Bien tolerado

Tabla 17.6. Familias de fármacos antirretrovirales y efectos adversos más característicos.

Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos

Se unen como una base más a la cadena del ADN que se está formando a partir del ARN viral, interrumpiendo su síntesis. Requieren de un proceso previo de fosforilización en el interior de la célula. Todos los fármacos pertenecientes a este grupo comparten, en mayor o menor medida, un mecanismo común de toxicidad mitocondrial y son los principales responsables de los fenómenos de lipodistrofia en tratamientos prolongados (Figura 17.12).



Figura 17.12. Lipodistrofia en un paciente sometido a tratamiento antirretroviral.

- Zidovudina (AZT).** Fue el primer fármaco antirretroviral autorizado. Sus principales efectos adversos son la mielotoxicidad (anemia), miopatía mitocondrial y lipodistrofia. Es de primera elección en la embarazada debido a su amplia experiencia de uso.
- Didanosina (ddI).** Sus efectos secundarios principales son la pancreatitis y la neuropatía periférica. Es el antirretroviral con mayor riesgo de acidosis láctica. Actualmente en desuso.
- Estavudina (d4T).** Igualmente puede producir neuropatía periférica, pancreatitis y acidosis láctica. Es uno de los antirretrovirales que producen más lipodistrofia a largo plazo. Es escasamente empleado en el momento actual.
- Lamivudina (3TC).** Es uno de los antirretrovirales con menor toxicidad, por lo que forma parte de muchos regímenes de primera línea.
- Emtricitabina (FTC).** Estructuralmente es muy parecido a la lamivudina e igualmente muy bien tolerado.
- Abacavir (ABC).** Produce una reacción de hipersensibilidad (fiebre, erupción cutánea y dispepsias) en el 5% de los pacientes que puede llegar a ser mortal si se reintroduce el fármaco. Únicamente los sujetos portadores de un alelo específico (HLA B*5701) están en riesgo de desarrollar esta reacción. Por este motivo, es necesario determinar si el paciente tiene este alelo antes de administrar el fármaco.

Recuerda

- Tenofovir, lamivudina y emtricitabina tienen actividad frente al VHB, además de su acción antirretroviral.

Recuerda

- El abacavir no puede administrarse en sujetos portadores del alelo HLA B*5701 por el riesgo de reacciones de hipersensibilidad potencialmente mortales.



Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleótidos

Análogos de los nucleótidos, estos son los inhibidores de la transcriptasa inversa:

- **Tenofovir**. Es un análogo de nucleótido, estructuralmente similar a los anteriores. Muy bien tolerado, a largo plazo puede producir nefrotoxicidad por afectación del túbulo renal y disminución de la densidad mineral ósea. Esta toxicidad está vinculada fundamentalmente con la formulación del **tenofovir disoproxilo fumarato (TDF)**. En los últimos años se ha desarrollado la formulación de **tenofovir alafenamida (TAF)**, que presenta menor riesgo de tubulopatía y de osteopenia. Por ello se considera de elección frente al TDF.

Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos

Inhiben la actividad de la enzima por un mecanismo no competitivo, diferente del de los anteriores (cambio conformacional). No requieren del paso previo de fosforilización intracelular.

- **Nevirapina (NVP)**. Puede producir fenómenos de hipersensibilidad, con aparición de exantema y alteraciones del perfil hepático (en ocasiones en forma de hepatitis grave). Esta toxicidad resulta especialmente frecuente en mujeres con buena situación inmunológica.
- **Efavirenz (EFV)**. Produce sensación intensa de mareo al inicio del tratamiento y sueños vívidos. Actúa como inductor del citocromo P-450, por lo que puede producir interacciones (sobre todo en pacientes ex-UDVP en tratamiento sustitutivo con metadona). Esta contraindicado durante la gestación (categoría D de la FDA).
- **Etravirina (ETV)**. Puede ser eficaz en pacientes con resistencias a los dos fármacos anteriores.
- **Rilpivirina (RPV)**. Presenta un buen perfil de seguridad.
- **Doravirina (DOR)**. Ha sido comercializado recientemente. Habitualmente bien tolerado, puede producir exantema como el resto de los agentes de esta familia.

Inhibidores de la proteasa

Actúan inhibiendo la proteasa, enzima encargada de seccionar las proteínas sintetizadas a partir del material genético del virus para que se puedan ensamblar y conformar sus diferentes cubiertas.

Todos ellos se metabolizan a través del citocromo P-450, circunstancia que obliga a vigilar las potenciales interacciones farmacológicas, particularmente con la rifampicina empleada en el tratamiento de la tuberculosis.

Como efecto adverso común al grupo, inducen resistencia a la insulina y deterioro del perfil lipídico a largo plazo (con disminución del colesterol HDL y aumento de los triglicéridos).

- **Saquinavir (SQV)**. Fue el primer inhibidor de la proteasa comercializado. Actualmente está en desuso.
- **Ritonavir (RTV)**. Produce intolerancia gastrointestinal las primeras semanas de tratamiento y, sobre todo, es un potente inhibidor del citocromo P-450. Al disminuir el metabolismo de los otros inhibidores de la proteasa a través de esta vía, en la actualidad se emplea exclusivamente a bajas dosis en asociación con estos para potenciar su acción terapéutica ("tratamiento potenciado").
- **Fosamprenavir (fAPV)**. Es seguro en pacientes con hepatopatía crónica. Puede producir exantema. Se encuentra en desuso.

- **Lopinavir (LPV)**. Puede producir diarrea. Se comercializa coformulado con ritonavir a dosis bajas en un único comprimido (LPV/r). Es un fármaco de primera elección en embarazadas.
- **Atazanavir (ATV)**. Tiene la ventaja de que se administra una vez al día. Produce hiperbilirrubinemia indirecta transitoria y, excepcionalmente, bloqueo auriculoventricular.
- **Darunavir (DRV)**. Es uno de los inhibidores de la proteasa mejor tolerados y más empleados en la actualidad. También se comercializa coformulado con ritonavir a dosis bajas (DRV/r).
- **Tipranavir (TPV)**. Se reserva para pacientes que hayan desarrollado resistencias a los fármacos anteriores. Excepcionalmente puede producir hemorragia intracraneal.

Recuerda

- Un efecto adverso común a todos los inhibidores de la proteasa es la dislipidemia (hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia), por lo que frecuentemente se precisa la administración de hipolipemiantes como las estatinas.

Inhibidores de la fusión

Bloquean la unión con la célula huésped.

- **Enfuvirtida (EFV)**. Es un péptido sintético que actúa interponiéndose entre las glucoproteínas de la envuelta externa del VIH y el receptor CD4 de la membrana de la célula. De este modo, impide la fusión de ambas membranas, evitando que el material genético viral pueda alcanzar el citoplasma celular. Presenta el inconveniente de que debe administrarse por vía subcutánea cada 12 horas por lo que produce frecuentes reacciones locales en el punto de inyección. Es poco empleado en la actualidad.

Inhibidores del acoplamiento

Es una nueva familia de antirretrovirales que se unen directamente a la glucoproteína gp120, impidiendo el acoplamiento con el receptor del linfocito CD4+ y, por tanto, la entrada del virus en la célula diana. Actúan por tanto en una fase anterior a los inhibidores de la fusión.

- **Fostemsavir (FOS)**. Primer agente de este grupo, es el profármaco del temsavir, que se libera en el tracto gastrointestinal una vez que a solubilizado. Generalmente bien tolerado, puede prolongar el intervalo QT.

Inhibidores de la integrasa

Inhiben la integrasa, una enzima necesaria para la integración del genoma viral en el de la célula huésped.

- **Raltegravir (RAL)**. Es muy bien tolerado y eficaz en pacientes que han desarrollado resistencias a otras familias de antirretrovirales. Su principal inconveniente radica en su coste, así como en la administración cada 12 horas.
- **Elvitegravir (EVG)**. Se emplea asociado a **cobicistat**, un inhibidor enzimático del citocromo P-450 que potencia su acción terapéutica (presenta, por ello, riesgo de interacciones con otros fármacos).
- **Dolutegravir (DTG)**. Es muy bien tolerado. Presenta la ventaja adicional respecto a los anteriores de que se administra una vez al día y de que no se asocia a interacciones farmacológicas.
- **Bictegravir (BIC)**. Es muy bien tolerado y presenta escaso riesgo de interacciones.

- **Cabotegravir (CAB).** Aún en fase de desarrollo clínico, se administra por vía intramuscular cada 4-8 semanas, favoreciendo de este modo la adherencia terapéutica.

Antagonistas del correceptor CCR5

Su mecanismo de acción consiste en impedir el reconocimiento entre la glucoproteína gp120 del VIH y el correceptor CCR5, evitando así la fusión del virus con la célula huésped. Para ser empleado, previamente se debe demostrar el tropismo viral R5, es decir, que el virus emplea exclusivamente dicho correceptor para su entrada en la célula, en lugar del CXCR4 o ambos.

- **Maraviroc (MVC).** Es un fármaco bien tolerado y con pocas interacciones. Poco empleado en la actualidad.

■ Indicaciones del tratamiento antirretroviral

Para recomendar correctamente un tratamiento antirretroviral es necesario conocer estas **indicaciones**:

- **Pacientes con infección por el VIH.** Las recomendaciones más recientes establecen que todos los pacientes adultos con infección por el VIH deben recibir tratamiento antirretroviral, independientemente de su situación clínica, virológica o inmunológica. Esta recomendación supone la culminación de la progresiva ampliación de las indicaciones de tratamiento que habían venido recogiendo a lo largo de los últimos años las guías clínicas elaboradas por las distintas sociedades científicas. No obstante, cabe matizar que la fuerza de esta recomendación (que a su vez viene determinada por la calidad de la evidencia científica disponible) difiere entre distintos grupos de pacientes en función de su estado clínico e inmunológico.

La monitorización de la carga viral del VIH es el parámetro más útil para evaluar la eficacia del tratamiento ▶ **MIR 16-17, 56**.

- **Profilaxis posexposición.** Puede ser de naturaleza ocupacional (personal sanitario que accidentalmente se expone tras un pinchazo con una aguja) como no ocupacional (rotura de preservativo o agresión sexual con penetración).

La eficacia del tratamiento profiláctico es mayor si la toma de los fármacos se inicia en las primeras 24 horas después de la exposición de riesgo (y aún mejor si se realiza en las primeras 2 horas). La profilaxis carece de utilidad si se inicia más de 72 horas después de la potencial exposición. Se recomienda el empleo de tres fármacos que se deben administrar durante 4 semanas. Una vez finalizado este período, es preciso someter al sujeto a un seguimiento serológico durante 6-12 meses. Correctamente administrada, la eficacia de la profilaxis es muy elevada ▶ **MIR 20-21, 123**. Actualmente existe la suficiente evidencia como para afirmar que las posibilidades de transmisión en caso de contacto sexual con un paciente sometido a TARGA y con carga viral indetectable son virtualmente nulas ("indetectable igual a intransmisible") ▶ **MIR 22-23, 165**.

Recuerda

- No existe riesgo de transmisión por vía sexual a partir de personas en tratamiento antirretroviral que hayan mantenido una carga viral indetectable durante al menos seis meses ("indetectable es igual a intransmisible").

- **Profilaxis preexposición.** Actualmente se contempla el empleo de fármacos antirretrovirales antes de una exposición sexual potencialmente de riesgo en HSH y personas transexuales con determinados criterios (Tabla 17.7).

PERSONAS TRANSEXUALES Y HOMBRES QUE TIENEN SEXO CON HOMBRES (HSH)

Mayores de 18 años

Descartada la existencia de infección por el VIH

Cumplimiento de al menos dos de los siguientes criterios en el último año:

- Más de 10 parejas sexuales diferentes.
- Práctica de sexo anal sin protección.
- Uso de drogas relacionado con el mantenimiento de relaciones sexuales sin protección (*chemsex*).
- Administración de profilaxis postexposición en varias ocasiones.
- Diagnóstico de al menos una enfermedad de transmisión sexual de etiología bacteriana.

Tabla 17.7. Indicaciones de profilaxis preexposición.

La pauta de elección es la combinación de tenofovir y emtricitabina coformulados (TDF/FTC). Esta intervención siempre se debe acompañar de recomendaciones individualizadas acerca de la eficacia de otras medidas de protección. Si la adherencia es correcta, la eficacia de la profilaxis preexposición es muy elevada ▶ **MIR 23-24, 172**.

■ Pautas del tratamiento antirretroviral

En el momento actual, el régimen de primera elección para el inicio del TARGA en pacientes *naïve* (es decir, que no han recibido previamente antirretrovirales) consiste, en la mayor parte de las ocasiones, en la combinación de **dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos o nucleótidos** asociados a un **inhibidor de la integrasa**. También se contempla el uso de biterapia con dolutegravir y emtricitabina. Las pautas que incluyen inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos o inhibidores de la proteasa han pasado a ser consideradas de segunda línea (Tabla 17.8) ▶ **MIR 19-20, 159**.

PAUTA DE TRATAMIENTO	OBSERVACIONES
Bictegravir (BIC), emtricitabina (FTC) y tenofovir alafenamida (TAF)	Se puede administrar coformulada en un único comprimido
Dolutegravir (DTG), abacavir (ABC) y lamivudina (3TC)	Se puede administrar coformulada en un único comprimido. Contraindicada en portadores del alelo HLA B*5701. No emplear en mujeres que deseen quedarse embarazadas
Dolutegravir (DTG), emtricitabina (FTC) y tenofovir alafenamida (TAF)	No emplear en mujeres que deseen quedarse embarazadas
Raltegravir (RAL), emtricitabina (FTC) y tenofovir alafenamida (TAF)	
Dolutegravir (DTG) y lamivudina (3TC)	No se recomienda en pacientes con un recuento basal de linfocitos T-CD4 < 200 células/μL

Tabla 17.8. Pautas de tratamiento antirretroviral de inicio consideradas de primera línea (recomendaciones en 2023).

En comparación con estos últimos grupos, los inhibidores de la integrasa presentan una elevada potencia antiviral, excelente tolerancia y ausencia de interacciones farmacológicas (con la excepción del cobicistat, que se administra asociado al elvitegravir). Existe, además, la posibilidad de administrar de forma coformulada (es decir, en un único comprimido) dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos o nucleótidos y un inhibidor de la integrasa (dolutegravir o bictegravir).



Una vez alcanzada una carga viral indetectable con el tratamiento antirretroviral, se pueden producir repuntes o *blips* de la misma. Consisten en aumentos pequeños y transitorios de la carga viral (entre 50 y 1.000 copias/mL). En muchas ocasiones la carga viral vuelve a ser indetectable de forma espontánea sin necesidad de modificar el tratamiento ni de realizar un nuevo estudio de resistencias. No se asocian a un peor pronóstico a largo plazo ► **MIR 19-20, 166**.

En el momento actual no se recomiendan las interrupciones estructuradas del tratamiento ("vacaciones terapéuticas") en pacientes que reciben TARGA.

No obstante, si se cumplen ciertas siguientes condiciones, se puede plantear una simplificación del tratamiento. Una de las pautas de simplificación más empleadas actualmente consiste en la combinación de cabotegravir y rilpivirina de acción prolongada, que presenta la ventaja de que se pueden administrar coformulados por vía intramuscular cada

4-8 semanas. El efecto adverso más común son las reacciones locales en el punto de inyección.

Los requisitos para plantear este régimen de simplificación son:

- Carga viral indetectable durante al menos 3-6 meses.
- Ausencia de historia de fracaso previo con inhibidores de la integrasa o inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos.
- Ausencia de co-infección entre VIH y VHB.

Recuerda

- Las pautas de tratamiento antirretroviral que incluyen un inhibidor de la integrasa se consideran actualmente como de primera elección en la mayor parte de los casos.

Casos clínicos

Paciente con infección por VIH y última determinación conocida de linfocitos T-CD4 de 134 células/μL. Durante los últimos 6 meses no ha realizado tratamiento ni seguimiento médico. Acude a consulta por presentar fiebre, tos y disnea de una semana de evolución. En la gasometría arterial se aprecia hipoxemia, la placa de tórax muestra un infiltrado alveolointersticial bilateral y, en una muestra de lavado broncoalveolar, la tinción con plata-metenamina es positiva. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es correcta?

- 1) Se debería administrar cotrimoxazol por vía intravenosa.
- 2) Se debería indicar una biopsia transbronquial para confirmar el diagnóstico.
- 3) Los corticoides están contraindicados por el riesgo de inmunodepresión.
- 4) En caso de alergia a sulfamidas, se podría tratar con pentamida inhalada.

RC: 1

Un paciente de 40 años diagnosticado de infección por VIH hace 10 años, que no sigue tratamiento antirretroviral, presenta síntomas compatibles con candidiasis esofágica. Además, refiere un cuadro de 10 días de evolución de cefalea, fiebre, vómitos y, en las últimas 24 horas, disminución del nivel de consciencia. La exploración física muestra confusión y rigidez de nuca, la TC craneal es normal, y en la punción lumbar existe una presión de apertura elevada, no se ven células y las proteínas son de 300 mg/dL. El cuadro es compatible con:

- 1) Hipertensión intracraneal benigna.
- 2) Hidrocefalia.
- 3) Meningitis tuberculosa.
- 4) Meningitis criptocócica.

RC: 4

Una mujer de 27 años, diagnosticada recientemente de infección por VIH, consulta por tos seca, disnea, quebrantamiento general y febrícula. La frecuencia respiratoria es de 36 rpm. La radiografía de tórax muestra infiltrados intersticiales bilaterales. Su cifra de linfocitos T-CD4 es de 140 células/μL. ¿Cuál de estas pautas elegiría para iniciar el tratamiento empírico?

- 1) Isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol.
- 2) Ganciclovir y eritromicina.
- 3) Cotrimoxazol y corticoides.
- 4) Cefalosporina de 3.ª generación y eritromicina.

RC: 3

En una mujer en la semana 17 de gestación que no había acudido previamente a control ginecológico, se obtiene una serología positiva para VIH dentro del cribado habitual. La cifra de linfocitos T-CD4 es de 310 células/μL, con una carga viral superior a 10⁶ copias/mL. Al margen de las molestias propias del embarazo, la paciente permanece asintomática y no parece haber presentado ninguna infección oportunista. ¿Qué actitud le parece más adecuada?

- 1) Realizar un seguimiento estrecho de la paciente durante la gestación y el periodo posparto sin necesidad de iniciar el tratamiento antirretroviral (ya que tiene más de 200 linfocitos T-CD4/μL).
- 2) Esperar hasta la semana 28 de gestación, a fin de disminuir al máximo el riesgo de teratogénesis, e iniciar el tratamiento antirretroviral con tenofovir fumarato (TDF), emtricitabina (FTC) y efavirenz (EFV).
- 3) Iniciar cuanto antes el tratamiento antirretroviral con zidovudina (AZT), lamivudina (3TC) y raltegravir (RAL).
- 4) Administrar zidovudina (AZT) en monoterapia durante la gestación, en perfusión intravenosa durante el parto, y al recién nacido durante las primeras semanas.

RC: 3

Una mujer de 38 años acaba de recibir un diagnóstico de infección VIH tras un control rutinario. Se encuentra asintomática en este momento, y niega sintomatología previa sugerente de infección oportunista. Analíticamente destaca un recuento de linfocitos T-CD4 de 260 células/ μ L y una carga viral de 10^4 copias/mL, con hemograma, función renal y transaminasas normales. Las serologías para virus hepatotropos son negativas (incluyendo anti-VHB), y la prueba de tuberculina demuestra una induración de 3 mm. La radiografía de tórax es normal, y no se observan bacilos ácido-alcohol resistentes en el esputo. Presenta un HLA B*5701 positivo. ¿Cuál sería su actitud?

- 1) Iniciar el tratamiento antirretroviral (abacavir, lamivudina y dolutegravir), el tratamiento de la infección tuberculosa latente (isoniacida durante 12 meses) y la profilaxis primaria frente a *Pneumocystis jirovecii* (cotrimoxazol).
- 2) Demorar el tratamiento antirretroviral (para el que no tiene aún indicación), iniciar el tratamiento de la infección tuberculosa latente (isoniacida durante 12 meses) y administrar la vacunación antineumocócica y antigripal.
- 3) Iniciar el tratamiento antirretroviral (zidovudina, didanosina e indinavir) y administrar la vacunación antineumocócica, antigripal, anti-VHA y anti-VHB. Al presentar una prueba de la tuberculina negativa (menos de 5 mm de induración) no tiene indicación de tratamiento de la infección tuberculosa latente.
- 4) Iniciar el tratamiento antirretroviral (tenofovir alafenamida, emtricitabina y bictegravir) y el tratamiento de la infección tuberculosa latente (isoniacida durante 12 meses), y administrar la vacunación antineumocócica, antigripal, antimeningocócica (ACWY y B), frente al SARS-CoV-2, VHA, VHB y zóster inactivada.

RC: 4

Un paciente VIH positivo y con antecedentes de diversas infecciones oportunistas sistémicas se presenta con un cuadro de 3 semanas de evolución de trastornos visuales. La RMN craneal muestra lesiones occipitales hipointensas en secuencias T1 e hiperintensas en secuencias T2 que no captan gadolinio ni tienen efecto de masa. El diagnóstico más probable es:

- 1) Toxoplasmosis cerebral.
- 2) Linfoma cerebral primario.
- 3) Encefalitis herpética.
- 4) Leucoencefalopatía multifocal progresiva.

RC: 4



Infecciones por hongos

Orientación MIR

Se trata de un tema de creciente relevancia. La mucormicosis ha sido históricamente la entidad más relevante, pero cada vez son más frecuentes las preguntas sobre aspergilosis invasiva y otras infecciones fúngicas oportunistas.

Preguntas MIR

- MIR 20-21, 16
- MIR 18-19, 106
- MIR 17-18, 62; MIR 17-18, 65; MIR 17-18, 115
- MIR 16-17, 22; MIR 16-17, 103
- MIR 15-16, 50
- MIR 14-15, 121; MIR 14-15, 232
- MIR 12-13, 219

Conceptos clave

- ◉ *Aspergillus* es un hongo filamentosos que produce infección en pacientes inmunodeprimidos, especialmente neutropénicos y receptores de trasplante de órgano sólido.
- ◉ La aspergilosis pulmonar invasora se suele manifestar en forma de uno o varios nódulos bien delimitados en la TC torácica (que puede acompañarse del “signo del halo”). También puede ocasionar sinusitis y, más raramente, afectación de otras localizaciones.
- ◉ El diagnóstico definitivo de la aspergilosis invasiva se establece demostrando la invasión tisular por parte del hongo. En muchas ocasiones, sin embargo, solo se puede establecer un diagnóstico de probabilidad, tomando como base los factores de riesgo subyacentes y los hallazgos radiológicos y microbiológicos. El tratamiento de elección es el isavuconazol. Las alternativas son anfotericina B liposomal y las equinocandinas.
- ◉ *Aspergillus* puede producir también colonización de cavidades tuberculosas residuales (aspergiloma), un cuadro mediado por un mecanismo inmunológico (aspergilosis broncopulmonar alérgica), e infecciones crónicas necrotizantes, en pacientes con grados moderados de inmunosupresión (EPOC, tratamiento prolongado con esteroides).
- ◉ Los hongos del orden Mucorales producen cuadros de mucormicosis rinocerebral y pulmonar en pacientes con cetoacidosis diabética y en neutropénicos.
- ◉ El tratamiento antibiótico prolongado, la nutrición parenteral, la neutropenia, el empleo de catéteres venosos centrales y la colonización previa superficial por *Candida* son factores de riesgo para el desarrollo de candidiasis invasiva.
- ◉ *Cryptococcus neoformans* es una causa importante de meningitis crónica con hidrocefalia arreactiva asociada en el paciente con infección por el VIH y un recuento menor de 100 linfocitos T-CD4/ μ L.

18.1. Generalidades

Los hongos son organismos eucariotas que poseen una pared celular constituida por quitina, celulosa o ambas.

Se distinguen dos tipos de hongos:

- **Levaduras.** Son hongos unicelulares que se reproducen por gemación, formando blastoconidias. Cuando las blastoconidias se producen una detrás de otra y adquieren una disposición lineal, originan las denominadas pseudohifas. Algunas levaduras pueden formar hifas verdaderas septadas. En los medios de cultivo artificiales forman colonias redondas de consistencia pastosa o mucosa.
- **Hongos filamentosos.** Son hongos multicelulares constituidos por estructuras alargadas denominadas hifas, que se entrelazan formando micelios. Las colonias que forman en los medios de cultivo son aterciopeladas o con micelios aéreos que les dan un aspecto "peludo".

Muchos hongos de importancia clínica pueden adquirir ambas morfologías (levaduriforme y filamentosa), por lo que se denominan dimórficos. Los hongos se reproducen por esporas, que pueden ser asexuadas (formadas por mitosis) o sexuadas (formadas por meiosis). Un mismo hongo puede reproducirse por un mecanismo sexual o asexual.

18.2. Fármacos antifúngicos

Atendiendo a su mecanismo de acción, los fármacos antifúngicos pueden actuar en las siguientes dianas:

- **Ácidos nucleicos:** inhibiendo la síntesis de ADN o ARN (flucitosina, griseofulvina).
- **Membrana:** inhibiendo la síntesis de ergosterol (azoles), alterando su permeabilidad (anfotericina B, nistatina) o con ambos efectos (terbinafina).
- **Pared:** inhibiendo su síntesis (equinocandinas y los nuevos antifúngicos ibrexafungerp y fosmanogépix).

Entre los fármacos antifúngicos destacan los que recoge la **Tabla 18.1** y que detallamos a continuación.

- **Griseofulvina y terbinafina.** Se administran por vía oral para el tratamiento de las dermatomicosis (tiñas).
- **Nistatina.** Únicamente se administra de forma tópica para el tratamiento de candidiasis superficiales (cutáneas o mucosas).
- **Anfotericina B.** Es un fármaco fungicida de amplio espectro. Es el tratamiento de elección de la mucormicosis y, asociado a flucitosina, de la criptococosis. También es el tratamiento de primera línea en nuestro medio de la leishmaniasis visceral, y puede emplearse en la infección del SNC por amebas de vida libre. Se administra por vía intravenosa o nebulizada.

El principal efecto adverso de la formulación clásica (anfotericina B deoxicolato) es la nefrotoxicidad, que se ejerce fundamentalmente sobre las células del túbulo renal, por lo que se acompaña de hipopotasemia e hipomagnesemia. También puede producir reacciones febriles agudas durante su infusión intravenosa. Las formulaciones lipídicas (anfotericina B liposomal y en complejo lipídico) presentan una menor incidencia de nefrotoxicidad.

Recordar

- Las formulaciones lipídicas de la anfotericina B presentan menor riesgo de nefrotoxicidad en comparación con la formulación deoxicolato.

- **Azoles** (imidazoles y triazoles) (**Tabla 18.2**). Son antifúngicos de amplio espectro. Se pueden destacar los siguientes:
 - **Ketoconazol:** poco empleado en la actualidad, se administra de forma tópica o por vía oral. Es un potente inhibidor del citocromo P-450 y puede producir insuficiencia suprarrenal y disminución de la testosterona.
 - **Fluconazol:** hidrofílico, se puede utilizar por vía oral e intravenosa, y es de elección en el tratamiento de las infecciones sistémicas por *Candida albicans* (algunas especies son resistentes, como *C. glabrata* o *C. krusei* ▶ **MIR 14-15, 121**). Atraviesa muy bien la barrera hematoencefálica y se emplea como profilaxis secundaria en la meningitis por *Cryptococcus neoformans*.

FAMILIA	MECANISMO DE ACCIÓN	FÁRMACOS
Polienos	Formación de canales en la membrana fúngica que inducen su despolarización	Anfotericina B, nistatina
Azoles	Inhibición de la síntesis del ergosterol de la membrana fúngica	Imidazoles (espectro reducido): miconazol, ketoconazol Triazoles (amplio espectro): fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, isavuconazol
Equinocandinas	Inhibición de la síntesis del (1,3) β-D-glucano de la pared fúngica	Caspofungina, micagungina, anidulafungina, rezafungina
Análogos de pirimidinas	Inhibición de la síntesis de ADN	Flucitosina
Triterpenoides	Inhibición de la síntesis del (1,3) β-D-glucano de la pared fúngica en un punto diferente al de las equinocandinas	Ibrexafungerp
N-fosfono-oximetilenos	Inhibición de la incorporación de manoproteínas a la pared fúngica (enzima Gwt1)	Fosmanogépix
Orotomidas	Inhibición de la síntesis de pirimidinas (enzima dihidroorotato deshidrogenasa)	Olorofim

Tabla 18.1. Familias de fármacos antifúngicos de uso sistémico.



- **Itraconazol:** poco empleado en el momento actual, sigue indicado en la esporotricosis y algunas micosis endémicas.
- **Voriconazol:** se puede administrar tanto por vía oral como parenteral (excepto en el caso de insuficiencia renal grave) y es uno de los tratamientos de elección de la aspergilosis invasora. Es importante considerar la posibilidad de interacciones con otros fármacos. Su principal efecto adverso es la hepatotoxicidad. A concentraciones elevadas produce efectos adversos neurológicos y psiquiátricos.
- **Isavuconazol:** presenta actividad frente a *Aspergillus* y mucorales, y tiene menor riesgo de hepatotoxicidad y de interacciones farmacológicas y una farmacocinética más predecible que el voriconazol.
- **Posaconazol:** se administra por vía oral y presenta actividad frente a *Aspergillus* y mucorales. Se emplea como profilaxis en pacientes con neutropenia de alto riesgo, así como en el tratamiento de consolidación de la mucormicosis.

FLUCONAZOL	Tratamiento de candidiasis (excepto <i>Candida krusei</i> y <i>C. glabrata</i>) en pacientes no críticos. Profilaxis de criptococosis
VORICONAZOL	Tratamiento de aspergilosis (tanto invasora como formas crónicas necrotizantes)
POSACONAZOL	Profilaxis de aspergilosis invasora en neutropenia de alto riesgo. Tratamiento de mucormicosis (alternativa a la anfotericina B)
ITRACONAZOL	Tratamiento de esporotricosis, histoplasmosis y coccidioidomicosis
ISAVUCONAZOL	Tratamiento de aspergilosis invasora y mucormicosis

Tabla 18.2. Indicaciones de los azoles de uso sistémico.

- **Equinocandinas.** Inhiben la síntesis del (1,3) β -D-glucano, que es un componente de la pared fúngica ▶ MIR 17-18, 65. Solo se administran por vía intravenosa. Se incluyen en este grupo **caspofungina, anidulafungina, micafungina y rezafungina**. Están indicadas en el tratamiento de candidiasis invasoras en pacientes críticos o por especies resistentes al fluconazol (como *C. krusei*). La rezafungina es una nueva equinocandina que se caracteriza por su prolongada vida media, que permite su administración semanal. Su perfil de seguridad es excelente.
- **Flucitosina.** Es un análogo de pirimidinas que se emplea exclusivamente asociada a la anfotericina B en el tratamiento de la meningitis criptocócica. Puede producir mielotoxicidad.
- **Nuevos antifúngicos:** **ibrexafungerp** (inhibe la síntesis del β -D-glucano mediante un mecanismo similar al de las equinocandinas), **olrofin** (impide la síntesis de pirimidinas) y **fosmanogépix** (impide la incorporación de manoproteínas a la pared fúngica). Actualmente están en fase de desarrollo clínico.

18.3. Infecciones fúngicas cutáneas y superficiales

Están producidas por hongos de baja virulencia, con mínima respuesta inmunitaria/inflamatoria del huésped.

- **Tiña versicolor.** Está ocasionada por *Malassezia furfur*, un hongo lipofílico. Se localiza en tronco y cara y produce zonas decoloradas en personas de piel oscura, y zonas oscuras en personas de piel clara. El diagnóstico se realiza habitualmente mediante la observación al microscopio de escamas cutáneas obtenidas de las lesiones.

- **Dermatomicosis.** Son infecciones cutáneas (también conocidas como tiñas) que afectan especialmente a los tejidos queratinizados (piel y uñas), producidas por hongos pertenecientes a los géneros *Trichophyton*, *Microsporum* y *Epidermophyton*.

El diagnóstico se realiza mediante examen microscópico directo de la muestra (escamas cutáneas, pelo) y puede hacerse en fresco o con tinciones específicas para hongos (calcoflúor).

Las muestras se deben digerir con potasa (KOH) o sosa (NaOH) para liberar las hifas de las escamas, los pelos o las uñas. Los dermatofitos crecen bien en agar Sabouraud a 25-30 °C.

18.4. Infecciones fúngicas subcutáneas

Genéricamente son infecciones que no se diseminan más allá del tejido subcutáneo. Están producidas por hongos saprofitos en la naturaleza, que causan infección tras su inoculación traumática en la piel y el tejido celular subcutáneo.

■ Esporotricosis

Está causada por el hongo dimórfico *Sporothrix schenckii*. El hábitat natural es la vegetación viva o muerta. Tras un traumatismo (típicamente un pinchazo con la espina de un rosal), se produce una úlcera que no cura espontáneamente. A continuación se extiende por los vasos y ganglios linfáticos regionales y da lugar a una linfangitis (esporotricosis linfocutánea) (Figura 18.1)

▶ MIR 15-16, 50. Excepcionalmente se puede diseminar a otros órganos.

Se diagnostica mediante cultivo de la secreción purulenta (crece en medio Sabouraud formando hifas a 30 °C y estructuras levaduriformes a 37 °C). El itraconazol es el tratamiento de elección.



Figura 18.1. Esporotricosis linfocutánea.

18.5. Infecciones fúngicas sistémicas de distribución regional

Presentan una distribución geográfica característica y afectan principalmente al pulmón, punto de entrada desde el que pueden extenderse a otros órganos, incluyendo el sistema nervioso central. La infección en sujetos inmunocompetentes puede ser asintomática.

Lo habitual es que en España se diagnostiquen en inmigrantes procedentes de regiones endémicas o en viajeros.

La histoplasmosis (*Histoplasma capsulatum*) es propia de zonas endémicas del continente americano, y su adquisición mediante la inhalación de esporas es típica tras la visita a cuevas contaminadas con excrementos de murciélagos.

La coccidioidomicosis (*Coccidioides immitis*) se observa en algunos medios desérticos de Estados Unidos (California, Arizona, Nuevo México y Texas). La paracoccidioidomicosis (*Paracoccidioides brasiliensis*) se circunscribe a zonas boscosas y húmedas de Sudamérica. La distribución geográfica de la blastomicosis (*Blastomyces dermatitidis*) se limita a las cuencas de los ríos Mississippi y Ohio y a la región de los Grandes Lagos en Estados Unidos (Tabla 18.3).

HISTOPLASMOSIS	Cuencas de los grandes ríos de Estados Unidos, América Central, Paraguay, Brasil y Argentina (excrementos de murciélagos)
COCCIDIOIDOMICOSIS	Zonas desérticas de Estados Unidos (California, Arizona, Nuevo México y Texas)
PARACOCCIDIOIDOMICOSIS	Regiones húmedas del Sur de México, América Central y Brasil
BLASTOMICOSIS	Cuenca de los ríos Mississippi y Ohio, región de los Grandes Lagos

Tabla 18.3. Infecciones fúngicas sistémicas con restricción geográfica.

Todos ellos son hongos dimórficos (crecen en forma filamentosa en la naturaleza o al cultivarlos en medios pobres a 25-30 °C, y formando levaduras en los tejidos infectados o al cultivarlos en medios enriquecidos a 37 °C).

Se adquieren por inhalación y producen cuadros agudos de neumonía, formas crónicas de afectación pulmonar similares a la tuberculosis y, excepcionalmente, infecciones diseminadas. Tras la curación pueden aparecer calcificaciones pulmonares o adenopatías hiliares residuales, siendo características las calcificaciones “en diana”.

El diagnóstico se realiza mediante examen en fresco de las muestras clínicas con posterior cultivo, biopsia o serología. El tratamiento se realiza habitualmente con itraconazol o anfotericina B (que se reserva para las formas más graves).

18.6. Infecciones fúngicas oportunistas

Entre las infecciones fúngicas destacan: aspergilosis, mucormicosis o zigomicosis, candidiasis y criptococosis.

Aspergilosis

La respuesta inmunitaria de la aspergilosis en función de la gravedad se resumen en la Figura 18.2:

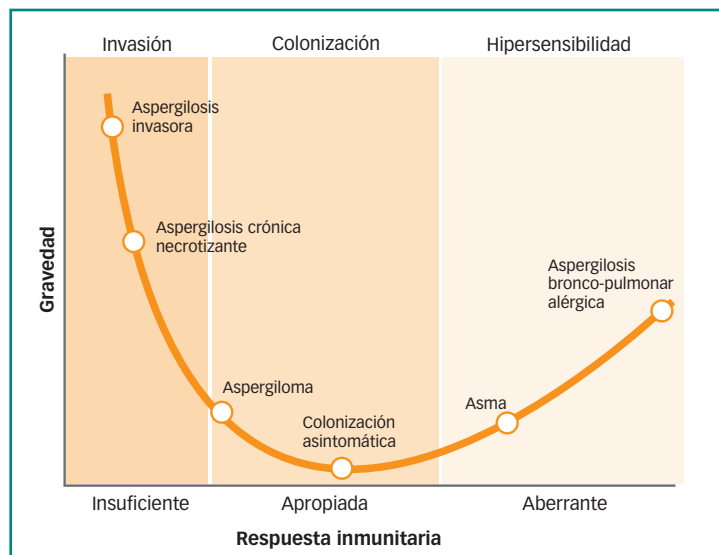


Figura 18.2. Respuesta inmunitaria a *Aspergillus*.

Aspergillus fumigatus es la especie más frecuentemente implicada. Puede producir cuatro cuadros clínicos diferentes en el parénquima pulmonar (cuya aparición depende de la competencia inmunológica del paciente, de la carga fúngica y de la existencia de lesiones preexistentes):

- **Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA).** Es un cuadro mediado por un mecanismo inmunológico (respuesta de hipersensibilidad tipo I) en el que el alérgeno desencadenante es el hongo que coloniza el árbol traqueobronquial en un paciente por lo demás sano. Clínicamente se manifiesta en forma de hiperreactividad bronquial y, radiológicamente, con bronquiectasias proximales en la TC torácica. Dado que la causa subyacente es una respuesta inmunitaria aberrante, se trata con esteroides; en caso de clínica persistente, se puede intentar un tratamiento de descolonización bronquial con voriconazol o itraconazol, de forma que se elimine el estímulo antigénico desencadenante.
- **Aspergiloma.** Es una bola fúngica que coloniza una cavidad pulmonar preexistente (habitualmente una caverna tuberculosa residual). Radiológicamente se visualiza como una estructura redondeada, dentro de la cavidad pulmonar, que cambia de posición con los movimientos (Figura 18.3)

► MIR 16-17, 22.

Si el paciente presenta hemoptisis por erosión de las paredes de la caverna, se debe realizar una resección quirúrgica. En formas asintomáticas, se recomienda seguimiento clínico y radiológico.

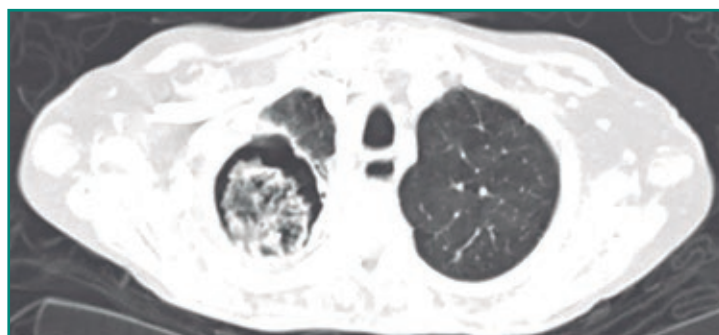


Figura 18.3. Aspergiloma en un paciente con caverna tuberculosa antigua.



- **Aspergilosis crónica necrotizante (o semiinvasiva).** Se observa en pacientes de edad avanzada con procesos subyacentes (EPOC o sarcoidosis) o tratamiento prolongado con esteroides. La sintomatología es inespecífica (tos, febrícula o pérdida ponderal) y radiológicamente se expresa por infiltrados crónicos localizados en los lóbulos superiores y engrosamiento pleural. Desde el punto de vista histológico se diferencia de las aspergilosis invasiva porque no se observa invasión vascular. Puede evolucionar hacia la cavitación. La lenta evolución permite la formación de anticuerpos específicos frente a *Aspergillus* (gG), cuya presencia puede ser útil para el diagnóstico. Se trata con voriconazol o isavuconazol.
- **Aspergilosis pulmonar invasiva.** Es la forma clínica más grave. Aparece en pacientes gravemente inmunodeprimidos, principalmente neutropénicos y receptores de trasplante de órgano sólido; también puede afectar a pacientes con enfermedad granulomatosa crónica. En esta forma clínica, el hongo invade el parénquima pulmonar a través de los vasos sanguíneos y produce una infección que radiológicamente adquiere el aspecto de una neumonía cavitada. En ocasiones se puede observar alrededor del nódulo pulmonar un anillo de tejido necrótico que da lugar al denominado “signo del halo” (Figura 18.4) ▶ MIR 20-21, 16.

Es preciso tener en cuenta que este hallazgo radiológico no es exclusivo de la aspergilosis, ya que puede aparecer en otras formas de infección fúngica. Conforme va recuperándose el recuento de neutrófilos, la zona del halo puede necrosarse y dar lugar a una cavitación con imagen de semiluna en la TC torácica ▶ MIR 17-18, 115.

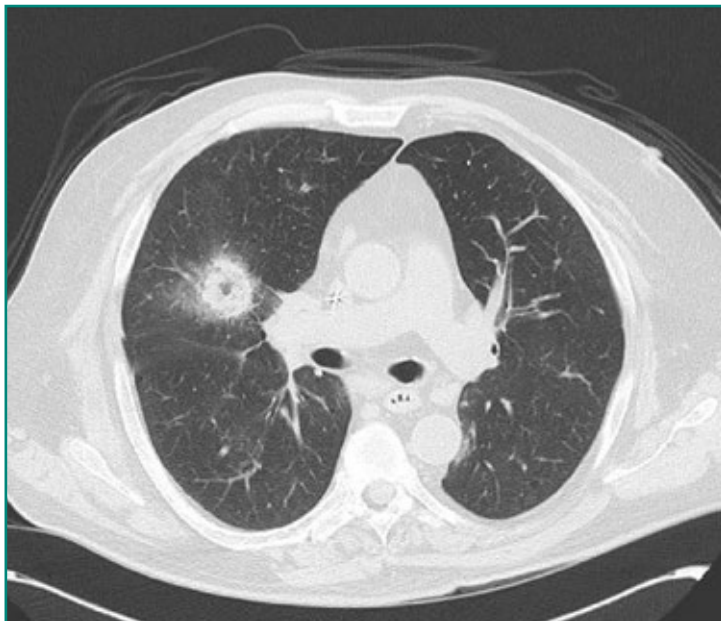


Figura 18.4. “Signo del halo” en la TC torácica de un paciente con aspergilosis pulmonar invasora.

El diagnóstico de certeza requiere de la realización de una biopsia en la que se constate la presencia del hongo invadiendo el tejido. En los cortes histológicos el *Aspergillus* aparece como hifas hialinas, de paredes lisas, paralelas, con frecuentes septos que no constriñen la hifa y que se ramifican dicotómicamente formando un ángulo de 45° (Figura 18.5).

En muchas ocasiones no es posible la biopsia pulmonar en pacientes con enfermedades hematológicas que producen trombopenia. En estos casos se puede realizar el diagnóstico de aspergilosis “posible” o “probable” en función de los factores de riesgo del paciente, las lesiones detectadas mediante radiología y el aislamiento del hongo en las secreciones respiratorias.

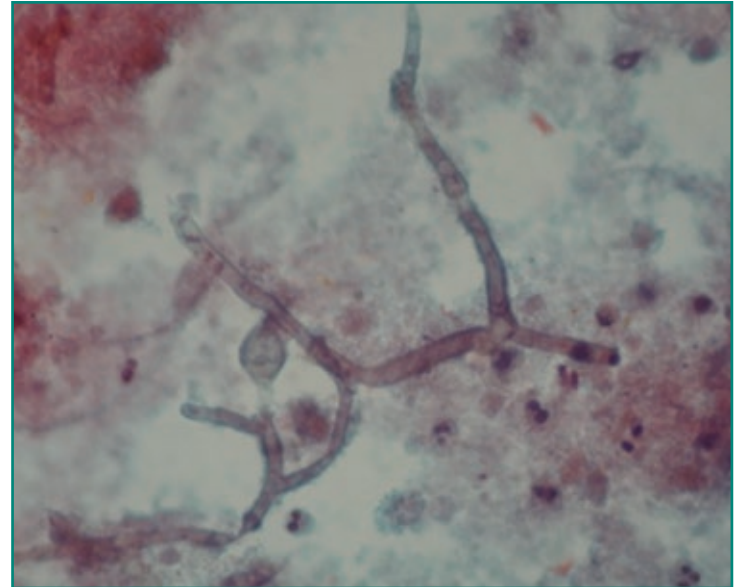


Figura 18.5. Hifas de *Aspergillus*, de paredes lisas, septadas y con dicotomización en ángulo agudo.

El galactomanano es un antígeno de naturaleza polisacárida presente en la pared fúngica del *Aspergillus* ▶ MIR 16-17, 103 que se puede detectar en sangre cuando el hongo está invadiendo los tejidos (se emplea como prueba complementaria para el diagnóstico de aspergilosis “probable” o como método de detección anticipada en pacientes neutropénicos).

El tratamiento de elección es el isavuconazol (como alternativa se puede emplear voriconazol, anfotericina B liposomal o una equinocandina).

Recuerda

- La determinación en sangre del galactomanano (antígeno de *Aspergillus*) puede ser útil para el diagnóstico precoz de la aspergilosis invasiva en pacientes neutropénicos.

Mucormicosis o zigomicosis

La mucormicosis o zigomicosis incluye las infecciones causadas por hongos filamentosos pertenecientes a la clase *Zygomycetes* (las clasificaciones taxonómicas más recientes los engloban en el *subphylum Mucoromycotina*), que de forma convencional son denominados mucorales.

A este grupo pertenecen los géneros *Mucor*, *Rhizopus*, *Rhizomucor*, *Lichtheimia* (antes *Absidia*), *Saksenaea* y *Cunninghamella*.

Recuerda

- Tanto *Aspergillus* como los mucorales son hongos filamentosos: en el primer caso, las hifas son lisas, estrechas, septadas y se dicotomizan en ángulo agudo; en el segundo, las hifas son gruesas, no septadas y forman ángulos rectos.

Es una infección menos frecuente que la aspergilosis y se adquiere mediante la inhalación de esporas presentes en el suelo y en restos vegetales. Se ha descrito principalmente en sujetos con cetoacidosis diabética, neutropénicos ► **MIR 14-15, 232**, tras tratamientos prolongados con ciertos quelantes del hierro como la desferroxamina y en heridas contaminadas con materia orgánica. El tratamiento crónico con esteroides y la antibioterapia prolongada también se han descrito como factores de riesgo.

El hongo tiene propensión a la invasión vascular, produciendo trombosis y necrosis del tejido. La forma más común en la cetoacidosis diabética es la afectación rinocerebral, si bien se describen igualmente formas sinusales o pulmonares y digestivas (**Tabla 18.4**).

MUCORMICOSIS RINOCEREBRAL	Cetoacidosis diabética
MUCORMICOSIS SINUSAL O PULMONAR	Trasplante de órgano sólido, neoplasias hematológicas, tratamiento prolongado con desferroxamina
MUCORMICOSIS DIGESTIVA	Uremia, desnutrición grave, enfermedades diarreicas
MUCORMICOSIS CUTÁNEA	Traumatismos de alta energía contaminados con materia orgánica

Tabla 18.4. Localizaciones de la mucormicosis y factores de riesgo característicos.

En los cortes histológicos, las hifas de los mucorales son gruesas, no septadas, con ramificación irregular formando un ángulo recto (**Figura 18.6**) ► **MIR 18-19, 106**.

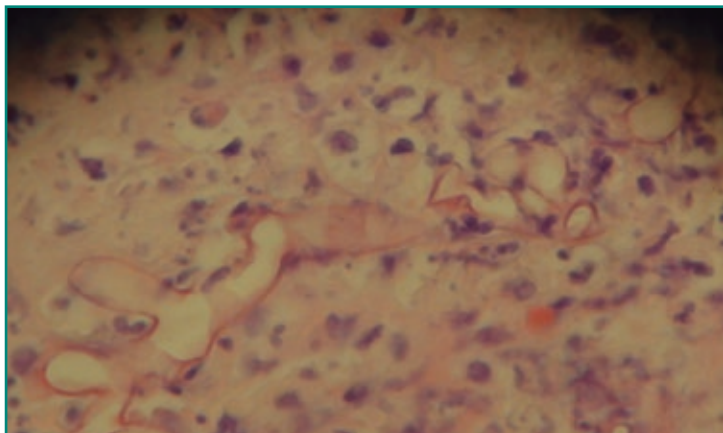


Figura 18.6. Biopsia del seno maxilar en un paciente neutropénico con mucormicosis rinocerebral, en la que se observan hifas gruesas, no septadas, que se dicotomizan formando un ángulo recto.

El abordaje de la mucormicosis se fundamenta en tres pilares:

- Tratamiento antifúngico: inicialmente anfotericina B liposomal, para continuar con posaconazol o isavuconazol como fármaco de mantenimiento.
- Reversión del factor de riesgo: corrección de la neutropenia mediante factor estimulante de colonias o de la cetoacidosis diabética.
- Tratamiento quirúrgico: resección amplia y precoz de todo el tejido necrótico, asegurando la presencia de bordes libres de hongo en la pieza de resección.

Candidiasis

La especie causante más frecuente es *Candida albicans*, si bien *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* y *C. glabrata* también producen candidiasis invasivas. *Candida parapsilosis* es la especie típicamente involucrada en los cuadros de candidemia asociada a catéteres intravasculares. Todas estas especies se aíslan en ocasiones como saprofitos de la mucosa oral, intestinal o vaginal.

El tratamiento antibiótico prolongado, la nutrición parenteral, la neutropenia, el empleo de catéteres venosos centrales y la colonización previa superficial por el hongo se han descrito como factores de riesgo de candidiasis sistémica ► **MIR 12-13, 219**.

Algunas inmunodeficiencias primarias (como el síndrome de Job) predisponen al cuadro denominado candidiasis mucocutánea crónica.

Crece bien en medios habituales para hongos y en medios para bacterias a 25-37 °C, originando colonias cremosas o pastosas constituidas por elementos levaduriformes ovoides que pueden gemar. En medios de cultivo especiales (agar morfológico) se observa la formación de hifas o la presencia de estructuras alargadas y ramificadas que se denominan pseudohifas (*C. glabrata* no forma hifas ni pseudohifas) (**Figura 18.7**).

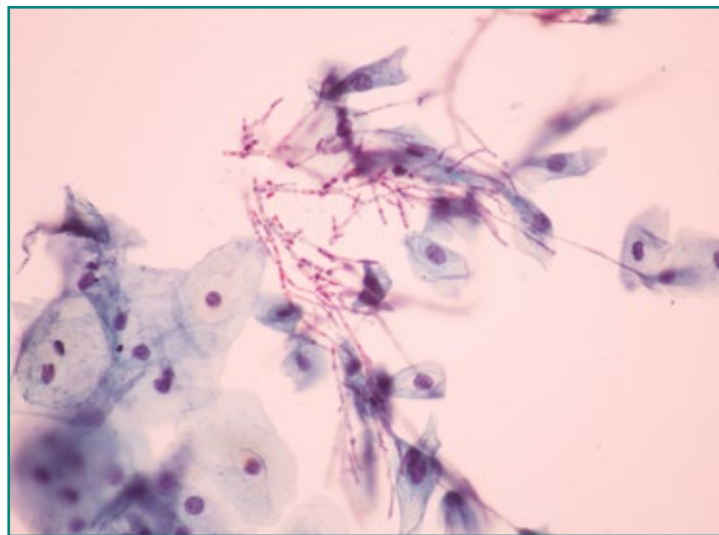


Figura 18.7. Candidiasis vaginal en una tinción de Papanicolaou.

Candida albicans se puede identificar presuntivamente por la formación de tubos germinales en suero humano y por la presencia de grandes esporas de pared gruesa denominadas clamidiosporas.

Recordar

- A diferencia de otras especies, *Candida albicans* se caracteriza por producir tubos germinales en suero humano y unas estructuras llamadas clamidiosporas.

El tratamiento de elección es el fluconazol (excepto en las infecciones producidas por *C. krusei* y *C. glabrata*) ► **MIR 17-18, 62; MIR 14-15, 121**. Las alternativas, particularmente en caso de candidiasis grave o infección profunda, son las equinocandinas (de elección en *C. krusei*) y la anfotericina B



(que no presenta actividad frente a *C. lusitaniae*). La retirada del catéter es muy importante para la curación de la candidemia asociada a estos dispositivos.

La candidiasis superficial de la mucosa oral y faríngea puede responder al tratamiento tópico con nistatina, y la vaginal, a los óvulos de fluconazol.

■ Criptococosis

Cryptococcus neoformans es un hongo levaduriforme que se aísla del suelo, especialmente en los excrementos de palomas. La infección se adquiere tras la inhalación de estas levaduras. La infección pulmonar se suele resolver de forma espontánea y es generalmente asintomática en pacientes inmunocompetentes. Por el contrario, la subsiguiente diseminación hematógena origina focos de infección en áreas perivasculares de la corteza, ganglios basales y otras áreas del SNC.

En individuos inmunodeprimidos (infección por el VIH con recuento de linfocitos T-CD4 menor de 100 células/ μ L, trasplante de órgano sólido o pacientes que reciben corticoterapia prolongada) produce habitualmente meningitis crónica con hidrocefalia arreabsortiva. También puede afectar a otros órganos como la próstata.

El diagnóstico de las formas de infección diseminada (incluyendo meningitis) se puede realizar mediante la tinción con tinta china del LCR centrifugado (especialmente útil en pacientes con infección por el VIH y la detección del antígeno capsular (aglutinación en partículas de látex en LCR o suero). El cultivo aporta el diagnóstico definitivo.

El tratamiento de primera elección en caso de infección grave (meningitis) es la anfotericina B liposomal asociada a flucitosina. En estos casos es muy importante el adecuado control de la hipertensión intracraneal. También se puede emplear fluconazol, especialmente útil como profilaxis secundaria.

Casos clínicos

Mujer de 65 años, con antecedentes de asma crónica y crisis frecuentes que precisan tratamiento con glucocorticoides por vía sistémica, la última hace 15 días. Una semana antes de ingresar en el hospital comienza con tos, expectoración amarillenta, en ocasiones con sangre, seguido de fiebre y aparición de disnea, que no mejora a pesar del tratamiento con amoxicilina-ácido clavulánico. En la radiografía de tórax, al ingreso en el hospital, se observan múltiples nódulos pulmonares, mal definidos, alguno de ellos cavitado. De los diagnósticos siguientes, ¿cuál es el más probable?

- 1) Neumonía viral.
- 2) Infección por *Aspergillus fumigatus*.
- 3) Infección por *Streptococcus pneumoniae*.
- 4) Neumonía por *Candida albicans*.

RC: 2

Un paciente, con 57 años y diabetes mellitus mal controlada, comienza con fiebre, dolor profundo en seno maxilar, congestión y secreción nasal serosanguinolenta. Se instaura un tratamiento antibiótico, sin objetivar mejoría. En la evolución de la enfermedad aparece ptosis palpebral y deterioro del nivel de consciencia. En la TC se aprecia opacificación de senos maxilares y frontales. Se extrae muestra del seno, y en el laboratorio de microbiología informan de la presencia de hifas no tabicadas. ¿Cuál es el diagnóstico más probable?

- 1) Aspergillosis.
- 2) Mucormicosis.
- 3) Candidiasis invasora.
- 4) Rinosporidiosis.

RC: 2

Un excursionista ha regresado a España después de explorar unas cuevas cerca del río Mississippi (EE.UU.). No se encuentra bien y acude al médico, que documenta radiológicamente una neumonitis. En el estudio microbiológico de un lavado broncoalveolar se aísla e identifica un hongo dimórfico, ya que crece como levadura en agar-sangre incubado a 37 °C, y como hongo filamentosos en el medio de Sabouraud a 28 °C. ¿De qué hongo cree que se trata, teniendo en cuenta los datos epidemiológicos y microbiológicos aportados?

- 1) *Aspergillus fumigatus*.
- 2) *Histoplasma capsulatum*.
- 3) *Penicillium marneffei*.
- 4) *Candida albicans*.

RC: 2

Una mujer de 40 años, diabética en tratamiento con insulina, ingresa por cetoacidosis. Unos días después de su recuperación metabólica comienza con fiebre, dolor facial, cefalea, disminución del nivel de consciencia y enrojecimiento nasal con lesión negruzca en fosa nasal derecha. ¿Cuál de estos diagnósticos es más probable?

- 1) Enfermedad de Wegener.
- 2) Endocarditis por *Staphylococcus aureus*.
- 3) Mucormicosis rinocerebral.
- 4) Infección por *Mycobacterium tuberculosis*.

RC: 3



Infecciones por parásitos

Orientación MIR

Se trata de un tema amplio, complejo y de difícil memorización. Aunque cualquier infección puede ser objeto de pregunta, los temas más rentables son la malaria, la leishmaniasis, la amebiasis y, desde hace unos años, la hidatidosis y la enfermedad de Chagas. Del resto de las infecciones es recomendable retener el cuadro clínico característico, sin entrar en demasiados detalles acerca de su epidemiología o el ciclo biológico del parásito.

Preguntas MIR

- ▶ MIR 23-24, 170
- ▶ MIR 22-23, 12
- ▶ MIR 21-22, 177; MIR 21-22, 178
- ▶ MIR 18-19, 18
- ▶ MIR 17-18, 116; MIR 17-18, 223
- ▶ MIR 16-17, 107
- ▶ MIR 14-15, 122
- ▶ MIR 13-14, 113
- ▶ MIR 12-13, 5; MIR 12-13, 6; MIR 12-13, 23; MIR 12-13, 24; MIR 12-13, 162

Conceptos clave

- Los protozoos intestinales no suelen producir eosinofilia en sangre periférica, con la excepción de *Isospora belli*, *Dientamoeba fragilis* y *Sarcocystis*.
- Por el contrario, la eosinofilia es habitual en las infecciones por helmintos tisulares (triquinosis), hemáticas (filariasis), y durante la fase de tránsito intestinal de algunos helmintos intestinales.
- El síndrome de Löffler cursa con síntomas respiratorios, infiltrados pulmonares fugaces y eosinofilia, y aparece durante el tránsito pulmonar de las formas larvianas de *Ascaris lumbricoides*, *Strongyloides stercoralis* y uncinarias (*A. duodenale* y *N. americanus*).
- En el diagnóstico diferencial de la fiebre del viajero siempre debe ser incluida la posibilidad de paludismo, independientemente del tiempo transcurrido desde el regreso o de que se haya tomado correctamente la quimioprofilaxis antipalúdica.
- La leishmaniasis visceral cursa con fiebre, hepatoesplenomegalia y pancitopenia, siendo habitual la existencia de hipergammaglobulinemia policlonal. El tratamiento de elección es la anfotericina B liposomal.
- *Strongyloides stercoralis* puede producir cuadros de hiperinfestación en pacientes con alteración de la inmunidad celular, que se acompañan de distrés respiratorio, fracaso multiorgánico y elevada mortalidad.
- Algunas helmintiasis cursan con manifestaciones clínicas características: bruxismo nocturno y prurito anal en niños (*Enterobius vermicularis*), anemia ferropénica (uncinarias), anemia megaloblástica (*Diphyllobothrium latum*), o epigastralgia y vómitos tras la ingesta reciente de pescado crudo (*Anisakis simplex*).

19.1. Taxonomía

La taxonomía de los de los principales parásitos de interés médico se muestra en la **Figura 19.1**.

■ Protozoos

Podemos clasificar los protozoos en tres *phyla*:

- *Phylum Sarcomastigophora* (presentan pseudópodos o flagelos):
 - *Subphylum Sarcodina* (con pseudópodos): género *Entamoeba* y amebas de vida libre (*Acanthamoeba*, *Naegleria fowleri*, *Balamuthia mandrillaris*).
 - *Subphylum Mastigophora* (flagelados): géneros *Giardia*, *Dientamoeba*, *Trichomonas*, *Leishmania* y *Trypanosoma*.
- *Phylum Apicomplexa* (presentan un orgánulo denominado complejo apical):
 - Subclase *Coccidia*: no hemáticos (géneros *Isospora*, *Cyclospora*, *Cryptosporidium*, *Sarcocystis* y *Toxoplasma*) o hemáticos (género *Plasmodium*).
 - Subclase *Piroplasmia*: *Babesia*.
- *Phylum Ciliophora* (ciliados): género *Balantidium*.

■ Helmintos

Podemos clasificar los helmintos en dos *phyla*:

- *Phylum Nematelminthes* (nematodos o gusanos redondos): intestinales (géneros *Enterobius*, *Trichuris*, *Ascaris*, *Ancylostoma*, *Strongyloides* y *Anisakis*) o tisulares (género *Trichinella*, filarias).
- *Phylum Platyhelminthes* (platelmintos o gusanos planos):
 - Clase *Trematoda* (también llamados duelas, presentan morfología no segmentada): géneros *Fasciola*, *Schistosoma*, *Clonorchis*, *Opisthorchis* y *Paragonimus*.
 - Clase *Cestoda* (presentan múltiples segmentos llamados proglótidos): intestinales (géneros *Taenia*, *Dipyllobothrium*, *Dipylidium* e *Hymenolepis*) o tisulares (género *Echinococcus*).

Recordar

- Aunque frecuentemente son estudiados junto a los protozoos intestinales, los microsporidios (*Enterocytozoon bienersi* y *Encephalitozoon intestinalis*) se clasifican desde un punto de vista taxonómico dentro del reino de los hongos.

19.2. Fármacos antiparasitarios

A continuación se estudiarán los fármacos antipalúdicos, los antiprotozoarios y los antihelmínticos.

■ Fármacos antipalúdicos

Entre los fármacos antipalúdicos, cabe destacar los siguientes:

- **Atovacuna-proguanil**. Se emplea en el tratamiento de las formas intrahepáticas de *Plasmodium falciparum* (esquizonticida hepático). Igualmente se puede utilizar como profilaxis frente al paludismo en áreas con elevada prevalencia de *Plasmodium* resistente a cloroquina. Debe evitarse en pacientes con insuficiencia renal. La experiencia durante el embarazo (particularmente en el primer trimestre) es limitada.
- **Artesunato** y otros **derivados de la artemisina** (artémeter y dihidroartemisinina). Son de primera elección en el tratamiento del paludismo por *Plasmodium* resistente a la cloroquina. En pacientes con paludismo grave se debe recurrir al artesunato por vía intravenosa. Pueden producir hemólisis tardía. No se recomienda su administración durante el primer trimestre del embarazo.
- **Cloroquina**. Sigue siendo el fármaco de primera elección para el tratamiento y la profilaxis del paludismo por cepas de *Plasmodium* sensibles (si bien la inmensa mayoría de las cepas de *P. falciparum* son actualmente resistentes). Dentro del ciclo del parásito, actúa como esquizonticida hemático. Puede producir prolongación del intervalo QT, queratopatía (opacidades corneales reversibles), retinopatía (en ocasio-

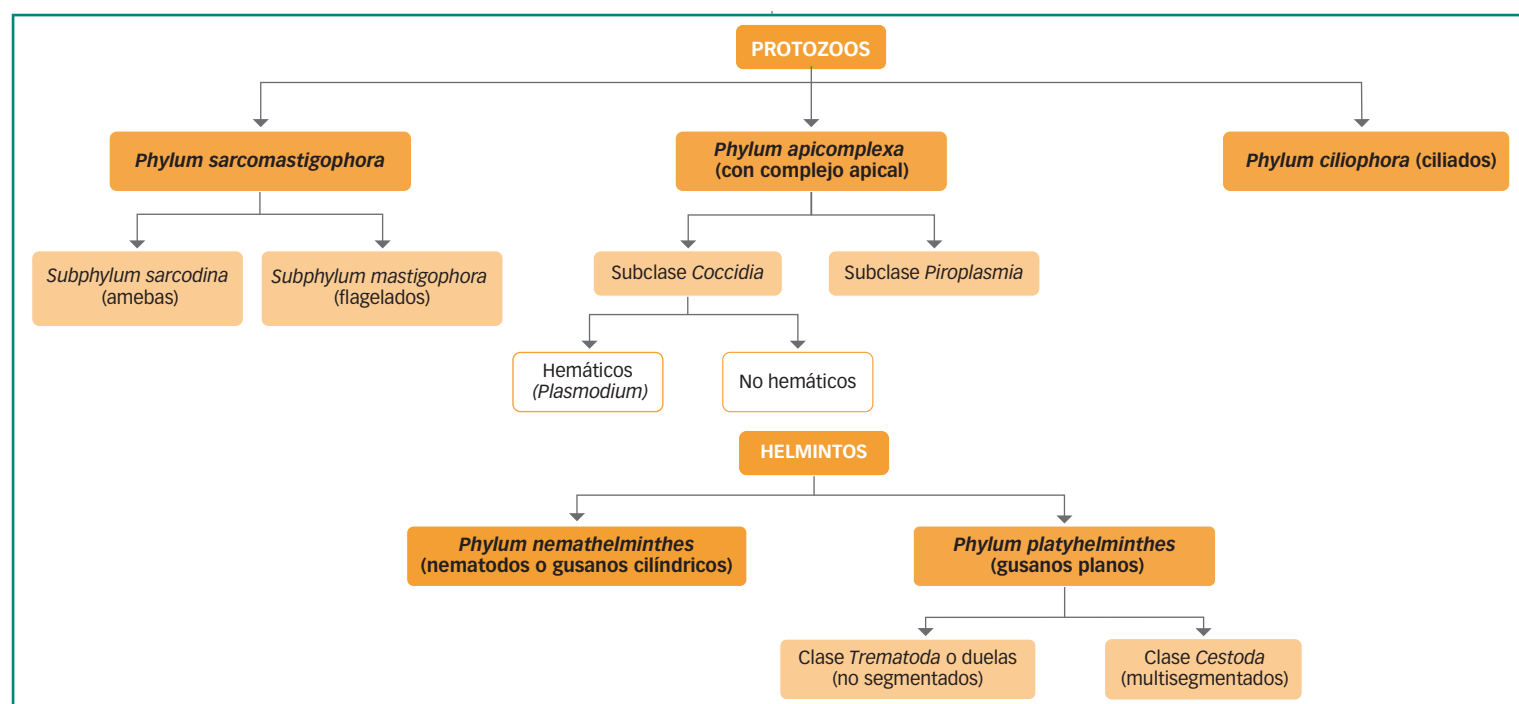


Figura 19.1. Taxonomía de los principales parásitos de interés médico.



nes irreversible y progresiva tras la suspensión del fármaco) y distonías (particularmente en su administración conjunta con metronidazol). Debe evitarse en pacientes con porfiria, psoriasis extensa, antecedentes de psicosis y úlcera péptica. Se puede emplear durante el embarazo.

Recomenda

- Las cepas de *Plasmodium falciparum* sensible a cloroquina se limitan a unas pocas áreas geográficas (América Central, Oriente Medio y el Cáucaso).

- Mefloquina.** Esquizonticida hemático frente a todas las formas de *Plasmodium*. Se emplea para el tratamiento y la profilaxis del paludismo en zonas con resistencia a cloroquina. Puede emplearse en cualquier trimestre del embarazo y debe evitarse en pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos graves, epilepsia o alteración del ritmo cardíaco (puede prolongar el intervalo QT).

Recomenda

- La mefloquina puede producir cuadros de psicosis, por lo que está contraindicada en pacientes con antecedentes psiquiátricos graves.

- Primaquina.** Actúa frente a las formas intrahepáticas "latentes" de *Plasmodium vivax* y *P. ovale* (hipnozoítos). Puede producir anemia hemolítica en pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Debe evitarse durante el embarazo.

Recomenda

- Algunos fármacos están contraindicados en pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (favismo): sulfamidas, primaquina, dapsona, isoniácida, nitrofurantoína, ácido nalidíxico, algunos AINE y azul de metileno.

- Quinina.** Asociada a la doxiciclina o a la clindamicina, es útil en el tratamiento del paludismo por *P. falciparum* resistente a cloroquina. Es un esquizonticida hemático. También se emplea para el tratamiento de la babesiosis (asociado a clindamicina). Puede producir hipoglucemia, arritmias y cinchonismo (acúfenos, cefalea, visión borrosa).
- Doxiciclina.** Es una tetraciclina de amplio espectro que se utiliza junto con la quinina para el tratamiento del paludismo por *P. falciparum*. También puede emplearse en la profilaxis antipalúdica. No debe administrarse durante el embarazo ni en niños menores de 8 años, y produce alteraciones gastrointestinales y fotosensibilidad (circunstancia que limita su empleo en áreas tropicales).

■ Fármacos antiprotozoarios

Entre los fármacos antiprotozoarios cabe destacar los siguientes:

- Anfotericina B.** Es un antifúngico poliénico que, al unirse a los esteroides de la membrana plasmática, induce la formación de canales por los que la célula pierde iones y agua. Está indicada en el tratamiento de la leishmaniasis visceral y de las infecciones del SNC por amebas de vida libre.

Recomenda

- Además de su actividad antifúngica, la anfotericina B está indicada en el tratamiento de la leishmaniasis visceral y de las infecciones por amebas de vida libre.

- Antimoniato de meglumina.** Es un antimonial pentavalente indicado, como fármaco de segunda línea, en la leishmaniasis. Aunque poco frecuente, su principal efecto adverso consiste en la aparición de arritmias por prolongación del intervalo QT.
- Metronidazol y tinidazol.** Son nitroimidazoles indicados en el tratamiento de protozoos como *Entamoeba histolytica* (amebicidas tisulares), *Giardia lamblia* o *Trichomonas vaginalis*. Están contraindicados en el primer trimestre del embarazo. Pueden producir neurotoxicidad y efecto disulfiram (Antabús®) con el consumo de bebidas alcohólicas.
- Nitazoxanida.** Es útil en el tratamiento de las infecciones por *Cryptosporidium*.
- Paromomicina.** Es un aminoglucósido indicado en el tratamiento de las formas intestinales de *Entamoeba histolytica* (amebicida luminal). Es igualmente de elección en el tratamiento de otras parasitosis intestinales durante el embarazo (giardiasis), ya que su absorción sistémica es muy reducida.
- Pentamidina.** Es un tratamiento de segunda línea de la leishmaniasis visceral, *Pneumocystis jirovecii* (en caso de alergia o toxicidad al cotrimoxazol) y tripanosomiasis africana. Puede producir hipoglucemia, pancreatitis y prolongación del intervalo QT.
- Sulfadiacina** asociada a **pirimetamina.** Es el tratamiento de elección de la toxoplasmosis cerebral. Entre los efectos adversos de esta asociación destaca la leucopenia, que se puede prevenir asociando suplementos de ácido fólico.

■ Fármacos antihelmínticos

Entre los fármacos antihelmínticos cabe destacar los siguientes:

- Albendazol y mebendazol.** Dañan de forma selectiva los microtúbulos de las células intestinales de los nematodos, impidiendo la absorción de glucosa. Son eficaces en el tratamiento de helmintiasis intestinales y tisulares. No se deben usar durante el embarazo y la lactancia.
- Dietilcarbamacina.** Tratamiento de elección de las filarias linfáticas.
- Ivermectina.** Tratamiento de elección de algunos nematodos intestinales (como *Strongyloides stercoralis*), tisulares (larva *migrans* cutánea) y algunas filarias (*Onchocerca volvulus*). También es útil en las formas graves de sarna (sarna noruega).
- Pamoato de pirantel.** Útil en el tratamiento de ascaridiasis y oxiuriasis.
- Praziquantel.** Tratamiento de elección de trematodos (excepto *Fasciola*) y cestodos, como la cisticercosis o la esquistosomiasis. No se puede administrar durante el embarazo.
- Triclabendazol.** De elección de las infecciones por *Fasciola hepatica*.

19.3. Paludismo

■ Etiología y ciclo biológico

Clásicamente dentro del género *Plasmodium* se han englobado cuatro especies: *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* y *P. falciparum* (la más virulenta y responsable de

la mayor parte de los casos letales). Más recientemente se ha identificado una quinta especie (*P. knowlesi*) capaz de producir enfermedad en el ser humano.

La picadura de la hembra del mosquito *Anopheles* inocula los esporozoítos de *Plasmodium* se han englobado cuatro especies: que se dirigen hacia los hepatocitos del huésped, donde se forma el esquizonte hepático que, a su vez, da lugar a los merozoítos (fase preeritrocitaria). Tras la ruptura de los hepatocitos se liberan estos merozoítos, que invaden rápidamente los hematíes donde se transforman en trofozoítos. Estos, tras su multiplicación en el interior de la célula del huésped, maduran y generan el esquizonte eritrocitario. Los hematíes se rompen al cabo de 48 horas (72 horas en el caso de *P. malariae*), liberando nuevos merozoítos que, a su vez, invaden nuevos hematíes. Algunos de estos merozoítos terminarán desarrollándose en formas sexuales (gametocitos) que, al ser ingeridos durante la picadura del mosquito, permiten que se complete el ciclo biológico del parásito.

En las formas de paludismo por *P. vivax* y *P. ovale*, los merozoítos hepáticos pueden quedar en estado latente (hipnozoítos), facilitando la aparición tardía de recaídas. Este fenómeno no ocurre en el resto de las especies de *Plasmodium* (Figura 19.2) ▶ MIR 12-13, 23; MIR 12-13, 24.

Recordar

- *Plasmodium vivax* y *P. ovale* son las dos únicas especies capaces de generar hipnozoítos hepáticos que dan lugar a recaídas tardías. Para evitar esta complicación se debe asociar primaquina al tratamiento.

Clínica

Con frecuencia, la parasitación es asintomática, particularmente en pacientes adultos que habitan en zonas endémicas y que han adquirido un estado de semiinmunidad. Lo más frecuente, sin embargo, es que la infección curse inicialmente con pródromos inespecíficos (fiebre, cefalea, dolores generalizados

y diarrea), que se ven seguidos de accesos palúdicos clásicos: fiebre, escalofríos y diaforesis profusa a intervalos variables según la especie implicada (cada 48 horas en el caso de *P. vivax* y *P. ovale*, y cada 72 horas en *P. malariae*, si bien en la práctica la sintomatología no suele seguir un curso tan regular). A largo plazo se puede desarrollar anemia (por la rotura de los hematíes parasitados al ser liberados los merozoítos) y esplenomegalia reactiva.

Recordar

- Siempre debe descartarse el diagnóstico de paludismo ante la presencia de fiebre al regreso de una zona endémica, independientemente del tiempo transcurrido desde el viaje y de que el paciente haya realizado correctamente la profilaxis.

Complicaciones crónicas

Las principales complicaciones crónicas que el paludismo provoca son:

- Esplenomegalia tropical. Se produce como consecuencia del estímulo antigénico mantenido por la infección (esplenomegalia reactiva), y suele acompañarse de hipergammaglobulinemia policlonal.
- Nefropatía palúdica. Es más frecuente en la infección por *P. malariae* y cursa con un síndrome nefrótico por el depósito glomerular de inmuno-complejos, con histología de glomerulonefritis focal y segmentaria.

Complicaciones del paludismo grave por *P. falciparum*

La infección por *P. falciparum* provoca, además de la destrucción de los hematíes, la adhesión de los mismos al endotelio vascular, por lo que se asocia a trastornos circulatorios, sobre todo en el SNC.

- Paludismo cerebral. Es una encefalopatía por trastorno circulatorio sanguíneo. Típicamente cursa con alteración del nivel de consciencia, siendo

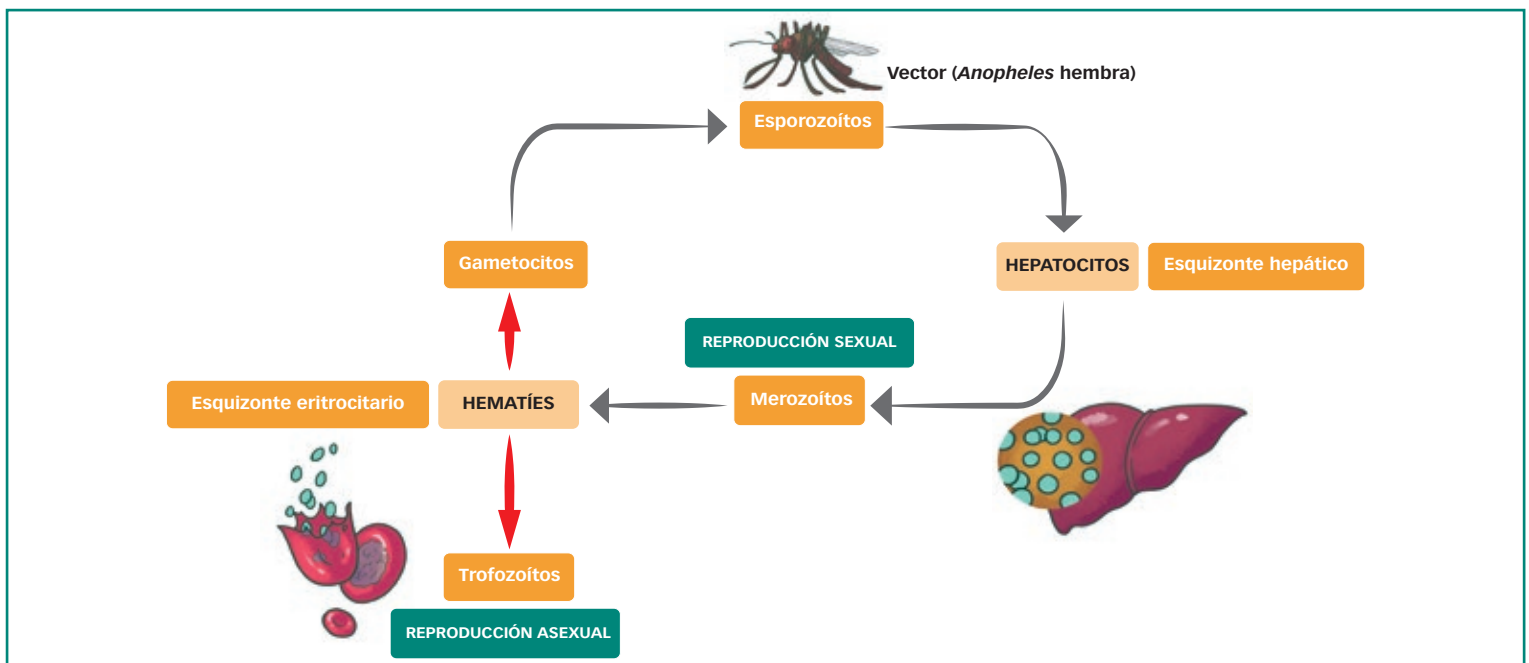


Figura 19.2. Ciclo biológico del *Plasmodium*.



menos frecuentes las convulsiones (50% de los casos) o la focalidad neurológica. Presenta una mortalidad del 20% en adultos a pesar del tratamiento.

- Hipoglucemia. Está ocasionada por el consumo de glucosa por parte del parásito y por un fallo en la neoglucogénesis hepática. Resulta particularmente grave en niños y embarazadas. Puede estar agravada por el uso de quinina y quinidina, que estimulan la secreción de insulina.
- Insuficiencia renal. Es un marcador de mal pronóstico producido por un proceso similar a la necrosis tubular aguda.
- Otras complicaciones. Edema pulmonar no cardiogénico (mortalidad superior al 80%), trombopenia, coagulación intravascular diseminada, bacteriemia intercurrente (típicamente por *Salmonella*) o acidosis láctica.

Recuerda

- En los pacientes esplenectomizados o con asplenia funcional los episodios de paludismo adquieren un curso clínico más grave y con parasitemias más elevadas.

Diagnóstico

Se realiza mediante la visualización de las formas asexuales del parásito en una muestra de sangre periférica (frotis o extensión fina, gota gruesa) teñida con Giemsa. El frotis es útil para la identificación de la especie infectante. La gota gruesa permite establecer el grado de parasitemia (número de hematíes parasitados por cada 1.000 células o por μL), con un límite inferior de detección de 5-20 parásitos/ μL en manos de un observador experto. También se puede detectar el antígeno palúdico en sangre mediante técnicas rápidas de inmunocromatografía, si bien su sensibilidad es menor. En los últimos años se ha extendido el empleo de técnicas de biología molecular (PCR), que presentan una elevada sensibilidad (límite de detección de 0,01 parásitos/ μL de sangre).

El grado de parasitemia tiene relación con el pronóstico. En las infecciones por *P. falciparum* la parasitemia real es superior a la objetivada en sangre periférica, como consecuencia del secuestro de hematíes parasitados por adhesión al endotelio vascular.

Tratamiento

Estos son los tratamientos que se pueden aplicar:

- *Plasmodium falciparum* sensible a cloroquina sin criterios de gravedad y *P. vivax*, *P. ovale* y *P. malariae* (suelen ser sensibles de forma universal a la cloroquina): cloroquina (actualmente el paludismo falciparo sensible a cloroquina se limita a ciertas áreas de América Central, el Cáucaso y Oriente Próximo). En los casos producidos por *P. vivax* o *P. ovale* se debe asociar primaquina para asegurar el tratamiento de los hipnozoítos hepáticos.
- *Plasmodium falciparum* resistente a cloroquina sin criterios de gravedad: derivados de la artemisina (dihidroartemisina-piperaquina o artémeter-lumefantrina). Como alternativa puede emplearse atovacuona-proguanil. En embarazadas, quinina asociada a clindamicina (Tabla 19.1).
- *Plasmodium falciparum* resistente a cloroquina con criterios de gravedad: artesunato por vía intravenosa ► MIR 17-18, 116. Se debe considerar el ingreso en UCI y realizar exanguinotransfusión ante parasitemias superiores al 10% en pacientes con alteraciones neurológicas, edema pulmonar o fracaso renal. El tratamiento debe completarse mediante la administración de un ciclo de derivados de la artemisina por vía oral.

	TRATAMIENTO	PROFILAXIS
<i>P. falciparum</i> sensible a cloroquina Otras especies de <i>Plasmodium</i>	Cloroquina Asociar primaquina en caso de infección por <i>P. vivax</i> o <i>P. ovale</i>	Cloroquina
<i>P. falciparum</i> resistente a cloroquina	Derivados de la artemisina (de primera elección): Dihidroartemisina-piperaquina Artémeter-lumefantrina Artesunato IV (formas graves) Atovacuona-proguanil Quinina más clindamicina (embarazadas)	Mefloquina Atovacuona-proguanil Doxiciclina

Tabla 19.1. Tratamiento y profilaxis de la malaria.

Quimioprofilaxis

Debe iniciarse antes del viaje y continuarse después del regreso. La duración, antes y después, dependerá del fármaco empleado.

- Formas sensibles a cloroquina: cloroquina (desde la semana previa hasta cuatro semanas tras el regreso del viaje). Se puede emplear durante el embarazo.
- Formas resistentes a cloroquina: atovacuona-proguanil (desde 2-3 días previos hasta la semana posterior tras el regreso). Otras posibilidades serían la mefloquina (desde la semana previa hasta cuatro semanas tras el regreso) o la doxiciclina (se tolera peor que las anteriores debido a la fotosensibilización y las molestias digestivas; también debe mantenerse 4 semanas tras el regreso).

Una vez finalizada la profilaxis, conviene administrar primaquina con objeto de evitar recidivas tardías por *P. vivax* o *P. ovale* ► MIR 12-13, 23.

Recuerda

- Dentro de los fármacos antipalúdicos, la primaquina y la doxiciclina están contraindicadas durante el embarazo, así como la atovacuona-proguanil (particularmente durante el primer trimestre).

19.4. Leishmaniasis visceral

La leishmaniasis visceral o *kala-azar* ("fiebre negra" en hindi) está producida por las diversas especies del *Leishmania donovani complex*. En nuestro medio la especie más frecuente es *L. infantum*. La infección se produce a partir de un reservorio, habitualmente el perro en nuestro medio, y se transmite al ser humano por la picadura de un díptero del género *Phlebotomus* ("mosca de las arenas"). En la última década ha tenido lugar un brote semiurbano (controlado en gran medida) en el sur de la Comunidad de Madrid en el que las liebres han actuado como reservorios ► MIR 18-19, 18.

Clínica

La enfermedad puede afectar tanto a sujetos inmunocompetentes como a inmunodeprimidos (típicamente pacientes con infección por VIH y receptores de trasplante de órgano sólido). Sus manifestaciones características son la fiebre (de predominio nocturno), diaforesis profusa, linfadenopatía generalizada y hepatoesplenomegalia.

Analíticamente cursa con pancitopenia e hipergammaglobulinemia policlonal con inmunocomplejos circulantes ► MIR 21-22, 177; MIR 13-14, 113; MIR 12-13, 162.

En etapas más avanzadas pueden aparecer edemas generalizados y la hiperpigmentación cutánea que justifica la denominación de esta entidad.

Recuerda

- En pacientes con infección por el VIH la hipergammaglobulinemia policlonal es común en estadios avanzados, por lo que de forma aislada no tiene por qué orientar hacia el diagnóstico de leishmaniasis.

Diagnóstico

Se puede realizar mediante la visualización de los amastigotes (formas no flageladas) de *Leishmania* en el interior de los macrófagos en una muestra de médula ósea (Figura 19.3).

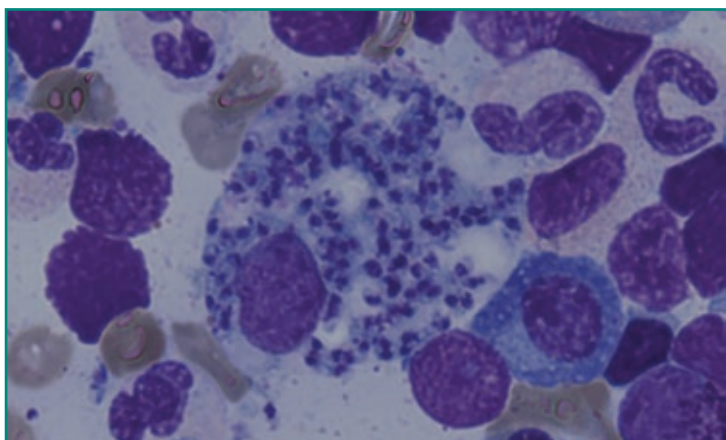


Figura 19.3. Médula ósea con amastigotes (formas sin flagelo) de *Leishmania*.

También se puede recurrir al cultivo en medio NNN (Novy-MacNeal-Nicolle) en el que se visualizan formas flageladas o promastigotes (Figura 19.4), la serología o la detección del antígeno urinario.

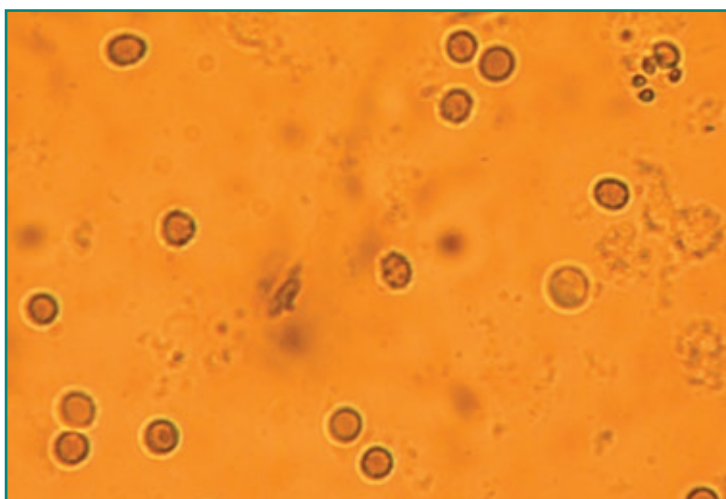


Figura 19.4. Promastigote (forma flagelada) de *Leishmania* en medio NNN.

La punción esplénica, aunque tiene gran sensibilidad, no se suele llevar a cabo en países desarrollados por el riesgo de sangrado. La prueba cutánea con *Leishmanina* (intradermoreacción de Montenegro) suele ser negativa en las formas viscerales.

Tratamiento

El tratamiento de elección en nuestro medio es la anfotericina B, preferentemente en una formulación lipídica para reducir el riesgo de nefrotoxicidad ► MIR 23-24, 170.

Entre las alternativas terapéuticas figuran la miltefosina (muy empleada en la India y en otros países con elevada prevalencia), antimoniales pentavalentes, pentamidina y fluconazol.

19.5. Giardiasis

De distribución mundial y producida por *Giardia lamblia* (también denominada *G. duodenale*), la giardiasis se adquiere a través de la ingesta de agua contaminada o de persona a persona por vía fecal-oral. Es una de las causas de la diarrea del viajero.

También produce infecciones en personas con déficit selectivo de IgA y, con menos frecuencia, en situaciones de malnutrición o hipogammaglobulinemia. El trofozoíto se adhiere mediante un disco ventral a la mucosa del duodeno y el yeyuno proximal (Figura 19.5).

Suele cursar de forma asintomática (60% de los casos), si bien sus manifestaciones clínicas son muy variables e incluyen cuadros de diarrea crónica con malabsorción y pérdida de peso o flatulencia, náuseas y diarrea intermitente (que puede recordar al síndrome del colon irritable).

El diagnóstico se realiza tras la demostración del parásito en heces (trofozoítos o quistes), o bien mediante la detección de antígeno (con lo que se obtiene el diagnóstico en más de la mitad de los casos). El aspirado y la biopsia duodenal son útiles cuando el estudio de heces es negativo. El tratamiento se realiza con metronidazol o tinidazol; durante el primer trimestre del embarazo es preferible la paromomicina.



Figura 19.5. Trofozoíto de *Giardia lamblia*.

Recuerda

- A diferencia de las helmintiasis, las infecciones por protozoos no producen eosinofilia en sangre periférica (con la excepción de *Cystoisospora belli*, *Dientamoeba fragilis* y *Sarcocystis*).



19.6. Amebiasis

■ *Entamoeba histolytica*

Es una ameba de distribución mundial (si bien más frecuente en áreas tropicales o subtropicales). Existe una especie no patógena (*E. dispar*) cuyos quistes y trofozoítos son morfológicamente indistinguibles de los de *E. histolytica* (que es la única especie patógena), por lo que se debe recurrir a técnicas antigénicas o de biología molecular para su diagnóstico diferencial.

Puede producir múltiples manifestaciones: estado de portador asintomático (la situación más frecuente), cuadros de colitis no invasiva, o formas invasivas tanto a nivel intestinal (disentería amebiana) como extraintestinal. En estas últimas, los trofozoítos llegan por vía hematógena desde el colon hasta el hígado, provocando la formación de un absceso hepático de contenido achocolatado.

Frecuentemente el diagnóstico del absceso tiene lugar semanas o meses después de la fase disintérica. Otra complicación es la presencia de masas seudotumorales en el ciego (amebomas).

Recordar

- La disentería amebiana suele cursar sin fiebre, y habitualmente no se detectan leucocitos en heces (ya que son fagocitados por los trofozoítos de *Entamoeba histolytica*), a diferencia de la disentería bacteriana.

El diagnóstico de la amebiasis intestinal se realiza mediante el examen directo de heces (visualización de quistes o trofozoítos o métodos de detección antigénica). La técnica de elección para el diagnóstico del absceso amebiano en áreas de baja prevalencia es la serología (con una sensibilidad del 90% a partir de la primera semana).

Recordar

- En nuestro medio no suele ser necesaria la punción-aspiración del absceso para confirmar el diagnóstico de amebiasis hepática.

El tratamiento, tanto de la infección intestinal como de la hepática, debe incluir un amebicida tisular (metronidazol, tinidazol o cloroquina), seguido de un amebicida luminal (paromomicina, siendo de segunda elección el iodoquinol o el furoato de diloxanida) (Tabla 19.2).

PORTADOR ASINTOMÁTICO	Amebicida luminal (paromomicina)
COLITIS NO INVASIVA	Amebicida luminal (paromomicina)
FORMAS INVASIVAS INTESTINALES (DISENTERÍA) O EXTRAINTESTINALES (ABSCESO HEPÁTICO)	Amebicida luminal (paromomicina) más amebicida tisular (metronidazol o cloroquina)

Tabla 19.2. Tratamiento de primera línea de las distintas formas de amebiasis.

El absceso hepático suele resolverse bajo tratamiento médico sin necesidad de drenaje quirúrgico ni percutáneo (excepto en caso de ausencia de respuesta con el tratamiento médico o elevado riesgo de rotura).

■ Amebas de vida libre

Existen tres géneros de amebas de vida libre, *Naegleria*, *Acanthamoeba* y *Balamuthia*, que pueden causar diversas formas de meningoencefalitis, tanto aguda fulminante como crónica granulomatosa.

La infección se adquiere por contacto con aguas estancadas, templadas o mal cloradas, tras lo que los trofozoítos atraviesan la lámina cribosa del etmoides. *Naegleria* y *Balamuthia* afectan a personas inmunocompetentes, mientras que *Acanthamoeba* produce infección en pacientes inmunodeprimidos. No existe tratamiento eficaz y la mortalidad se aproxima al 100%, aunque puede emplearse anfotericina B o azoles.

19.7. Tripanosomiasis

■ *Trypanosoma cruzi*

Es el agente causal de la enfermedad de Chagas (tripanosomiasis americana), que se transmite por medio de las heces de determinados artrópodos de la familia *Reduviidae* (triatominos o reduvídos), también conocidos como vinchucas o "chinchas besuconas".

Es endémica en la mayor parte de Centroamérica y Sudamérica, especialmente en Bolivia, Perú, Brasil y Ecuador. Además de la transmisión vectorial, se describen formas de transmisión vertical en gestantes y a través del trasplante de órganos y de la transfusión de hemoderivados

► MIR 17-18, 223

La enfermedad aguda cursa con una lesión inflamatoria en el área de entrada, acompañada de adenopatía regional; cuando la inoculación ha tenido lugar en el área facial, se describe el llamado signo de Romaña (edema ocular y periocular). Rara vez (menos del 10% de los casos) aparece un cuadro de afectación miocárdica aguda que puede cursar en forma de miocarditis fulminante. La fase crónica se acompaña en aproximadamente el 30% de los casos de una miocardiopatía dilatada (causa más frecuente de miocarditis infecciosa en el ámbito mundial) y los llamados "megasíndromes" (megaesófago y megacolon).

En la miocardiopatía chagásica crónica los trastornos del ritmo son frecuentes, con bradicardia sinusal (que puede conducir a insuficiencia cronotropa) y afectación del sistema de conducción con hemibloqueo anterior y bloqueo de rama derecha (que actúan como marcadores de afectación cardíaca). Las arritmias son relativamente frecuentes, tanto la fibrilación auricular como arritmias ventriculares (sobre todo relacionadas con el ejercicio). También aparecen extrasístoles aisladas o taquicardias por reentrada en las cicatrices miocárdicas, por lo que la enfermedad de Chagas constituye una de las primeras causas de muerte súbita en áreas endémicas.

La afectación miocárdica se caracteriza por la hipocinesia de la pared posterobasal del ventrículo izquierdo, la formación de aneurismas (principalmente apicales, con cierta frecuencia ocupados por un trombo), y el deterioro progresivo de la función miocárdica que remeda una miocardiopatía dilatada. El diagnóstico se realiza mediante serología (es necesaria la positividad en dos técnicas diferentes) o PCR.

El tratamiento antiparasitario se basa en el benznidazol o en el nifurtimox, que son más eficaces y mejor tolerados en niños y en la fase aguda de la infección. En pacientes con cardiopatía establecida no se recomienda, de hecho, el empleo de agentes frente al *Trypanosoma*. El tratamiento de la afectación cardíaca es similar al de la insuficiencia cardíaca crónica (IECA, β -bloqueantes, diuréticos, etc.). La medida preventiva más eficaz pasa por la eliminación del vector en las zonas endémicas ► MIR 21-22, 178.

Recomenda

- La presencia de trastornos de la conducción, extrasístoles frecuentes, bloqueos de rama u otras alteraciones en el ECG de un paciente procedente de un área endémica obliga a descartar enfermedad de Chagas con afectación cardíaca crónica.

Trypanosoma brucei

Es el causante de la conocida como enfermedad del sueño (tripanosomiasis africana), que es transmitida por la mosca tsé-tsé (*Glossina* spp.). Tiene una fase inicial con fiebre, adenopatías y esplenomegalia (fase hemolinfática), seguida de otra fase más tardía con encefalitis (la que merece el apelativo de “enfermedad del sueño”).

Existen dos subespecies:

- *Trypanosoma brucei gambiense*, endémica de África occidental y cuyo reservorio es el ser humano.
- *Trypanosoma brucei rhodesiense*, endémica de África oriental, sus reservorios son los antílopes y otros mamíferos; presenta un curso más rápido que la forma “occidental”.

El diagnóstico se establece mediante la demostración del parásito en sangre, tejidos o LCR (tinción de Giemsa), así como por serología. En el tratamiento se emplea suramina, pentamidina, eflornitina o melarsoprol.

19.8. Babesiosis

Babesia microti y *B. divergens* son las especies más habituales en esta enfermedad, transmitida por garrapatas duras (familia *Ixodidae*) y propia de Centroeuropa y Estados Unidos. Producen infección eritrocitaria, con una clínica similar al paludismo (anemia hemolítica, trombopenia, hepatomegalia, hiperbilirrubinemia, infartos y rotura esplénica). Los pacientes esplenectomizados pueden desarrollar formas más graves.

El diagnóstico se realiza mediante una extensión de sangre periférica con tinción de Giemsa (imagen intraeritrocitaria típica en “cruz de Malta”), serología o PCR (Figura 19.6).



Figura 19.6. Imágenes en “cruz de Malta” en el interior de los eritrocitos en el frotis de sangre periférica de un paciente con babesiosis.

Para el tratamiento se emplea atovaquona asociada a azitromicina (si es *B. microti* la especie implicada) o quinina asociada a clindamicina (en el resto de las especies) ► MIR 16-17, 107.

19.9. Teniasis

Está producida por *Taenia solium* (el cerdo es el hospedador intermediario) y *T. saginata* (el ganado bovino actúa como hospedador intermediario). La ingesta de carne con cisticercos permite la entrada del parásito en el ser humano, cuya forma adulta puede alcanzar varios metros en el intestino. A su vez, el adulto libera huevos o proglótidos grávidos a través de las heces del individuo infectado, que terminan siendo ingeridos por los hospedadores intermediarios para completar el ciclo biológico. La cisticercosis afecta al músculo y al SNC (neurocisticercosis), localizaciones en las que genera lesiones quísticas que se terminan calcificando (Figura 19.7). Pueden producir crisis comiciales. El diagnóstico de presunción se establece a partir de los hallazgos en las pruebas de imagen y se confirma mediante serología.

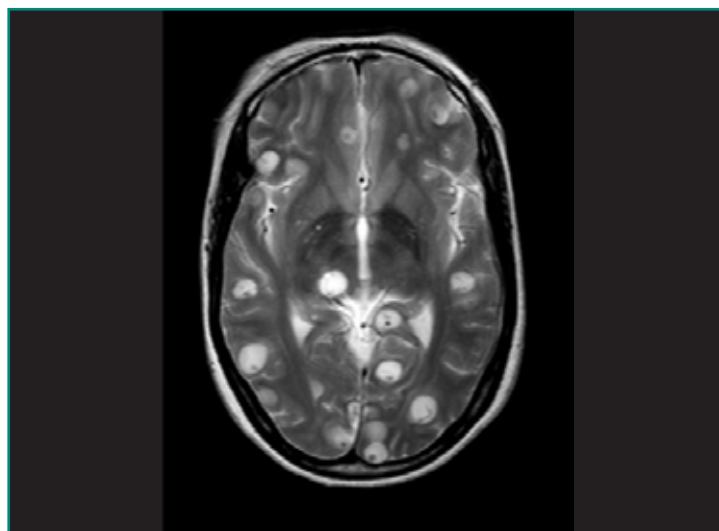


Figura 19.7. Neurocisticercosis.

El tratamiento se realiza con praziquantel o, en caso de neurocisticercosis, albendazol (se recomienda combinar ambos fármacos en presencia de múltiples quistes).

Recomenda

- El ser humano actúa como hospedador definitivo en la teniasis y como hospedador accidental en la hidatidosis.

19.10. Ascariasis

La infección por *Ascaris lumbricoides* constituye la helmintiasis intestinal más prevalente a nivel mundial. Su ciclo biológico incluye una fase de tránsito pulmonar, que se manifiesta en forma de tos, disnea, eosinofilia e infiltrados pulmonares fugaces y autolimitados (síndrome de Löfller). Una vez en el intestino, el nematodo adulto puede alcanzar un gran tamaño y producir obstrucción intestinal o pancreatitis. El tratamiento de elección es el albendazol (Figura 19.8).



Figura 19.8. Ejemplar adulto de *Ascaris lumbricoides*.

Recorda

- El síndrome de Löfler es una manifestación pulmonar común a varias helmintiasis cuyas larvas presentan una fase de tránsito pulmonar (*Ascaris lumbricoides*, *Strongyloides stercoralis*, *Ancylostoma duodenale* y *Necator americanus*).

19.11. Oxiuriasis o enterobiasis

La infección por *Enterobius vermicularis* es la helmintiosis más frecuente en nuestro medio, particularmente en niños. Se transmite por vía fecal-oral y ocasiona prurito anal y perineal, de predominio vespertino, y bruxismo. El diagnóstico se establece mediante la visualización de los huevos del parásito en una cinta adhesiva transparente aplicada a los márgenes del ano (test de Graham) (Figura 19.9). El tratamiento se lleva a cabo con mebendazol, albendazol o pamoato de pirantel.

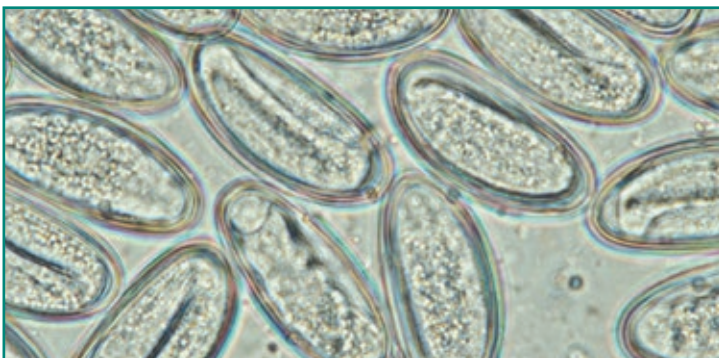


Figura 19.9. Huevos de *Enterobius vermicularis* visualizados en el test de Graham.

Recorda

- La presencia de bruxismo nocturno, prurito anal y excoriaciones por rascado en la región perianal en un niño pequeño es muy sugerente de infección por *Enterobius vermicularis* (oxiuros).

19.12. Estrongiloidiasis

Está producida por *Strongyloides stercoralis*, un nematodo que presenta la capacidad única de mantener una infestación crónica asintomática durante años en el hospedador (ciclos repetidos de autoinfestación). En pacientes con alteración de la inmunidad celular (trasplante de órgano sólido, infección por VIH) tiene lugar en ocasiones su reactivación, con replicación incontrolada del parásito (síndrome de hiperinfestación).

Las larvas invaden múltiples tejidos, incluido el SNC, provocando microhemorragias, sepsis, meningitis o peritonitis por bacilos gramnegativos, que alcanzan los tejidos transportados en la cutícula externa de las formas larvarias.

Puede asociar lesiones cutáneas purpúricas o petequiales y afectación pulmonar grave con tos, disnea, hemoptisis y distrés respiratorio. El diagnóstico del síndrome de hiperinfestación se realiza por visualización de las larvas en fluidos orgánicos. En las formas crónicas se puede emplear la serología (más sensible) o la detección de larvas en heces mediante técnicas específicas (método de concentración de Baermann, placa de agar de Koga, técnica de Harada-Mori). El tratamiento de elección es la ivermectina (Figura 19.10).



Figura 19.10. Larva de *Strongyloides stercoralis*.

Recorda

- La hiperinfestación por *Strongyloides stercoralis* debe sospecharse en un paciente inmunodeprimido con infiltrados pulmonares, fracaso multiorgánico y bacteriemia o meningitis por enterobacterias.

19.13. Triquinosis

Está producida por *Trichinella spiralis*. Es de distribución universal y aparece tras la ingestión de carne de cerdo poco cocinada o derivados cárnicos procedentes de animales infestados por larvas. El ser humano constituye un huésped accidental.

Ocasiona clínica digestiva (por la presencia del gusano adulto en el intestino), seguida de los síntomas derivados de la presencia de larvas en los músculos: fiebre, mialgias, edema orbitario, hemorragias conjuntivales y, ocasionalmente, miocarditis. Analíticamente se acompaña de eosinofilia y elevación de la CPK.

El diagnóstico se realiza mediante serología o biopsia muscular. No existe un tratamiento satisfactorio; el mebendazol es eficaz contra las formas adultas del intestino, mientras que para la miositis o miocarditis se pueden usar salicilatos o esteroides.

Recuerda

- La combinación de clínica digestiva seguida de mialgias, edema palpebral, elevación de la CPK y eosinofilia sugiere triquinosis, en particular tras la ingesta de derivados cárnicos sin adecuado control veterinario.

19.14. Uncinariasis

Esta producida por dos géneros de nematodos (uncinarias) de distinta distribución geográfica (*Ancylostoma duodenale* y *Necator americanus*). Aunque la mayor parte de los infectados permanecen asintomáticos, pueden producir anemia ferropénica e hipoproteïnemia en pacientes malnutridos. Su tratamiento incluye albendazol o mebendazol.

19.15. Hidatidosis

■ Etiopatogenia

En nuestro medio, la enfermedad está causada por la forma larvaria de *Echinococcus granulosus* (equinococosis quística o hidatidosis propiamente dicha), en tanto que *E. multilocularis* (equinococosis alveolar) predomina en las regiones subárticas y en Europa Central. Ambos son cestodos.

Los perros son los huéspedes definitivos de *E. granulosus* y almacenan los parásitos adultos en su intestino. Los huevos embrionados son expulsados con las heces y pasan al huésped intermediario (ganado, ovejas y roedores) (Figura 19.11).

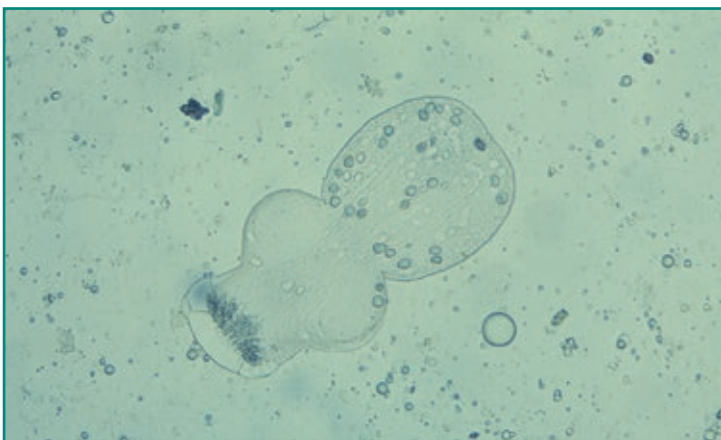


Figura 19.11. *Echinococcus granulosus*.

La mayoría de las infecciones en el ser humano (que actúa como huésped accidental) se producen en la infancia como consecuencia de la ingestión de material contaminado por heces de perro. El cestodo penetra en el intestino y, por vía portal, llega al hígado, desde donde puede pasar hacia el pulmón y otros órganos. En el 70% de los casos se produce afectación

hepática, por lo general en el lóbulo derecho (Figura 19.12). También puede localizarse en otros órganos, como el pulmón o el bazo (Figura 19.13).



Figura 19.12. Quiste hidatídico calcificado de gran tamaño en el lóbulo hepático derecho.

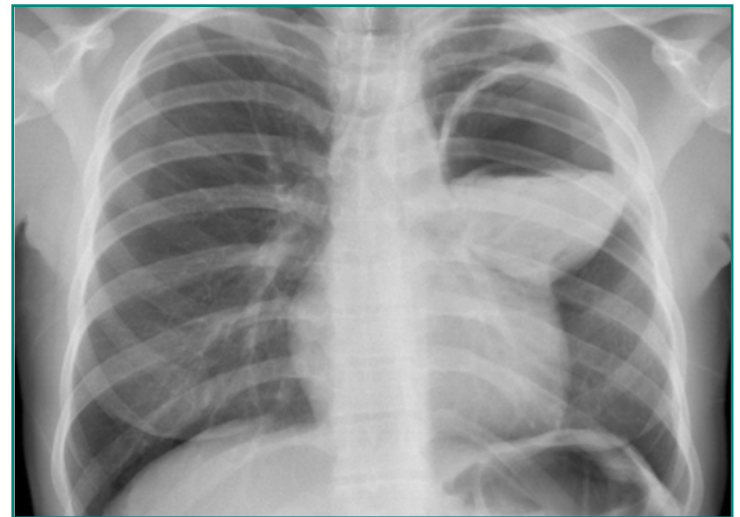


Figura 19.13. Quiste hidatídico pulmonar.

■ Clínica

El parásito tiene un crecimiento lento a nivel visceral y no suele producir síntomas. En los quistes hepáticos es habitual el dolor sordo con hipersensibilidad abdominal. En ocasiones se palpa una masa en el hipocondrio derecho o hepatomegalia. Es muy rara la ictericia.

La forma pulmonar suele ser un hallazgo radiológico, pero puede ocasionar tos, dolor torácico y, a veces, expulsión del material por vía aérea en forma de "pellejos de uva" (vómica).

■ Complicaciones

Algunas complicaciones que pueden surgir en esta entidad son:

- Rotura a la vía biliar. Es la complicación más frecuente (5-10%), como consecuencia del crecimiento progresivo del quiste. Se manifiesta por cólico biliar, ictericia y prurito.



- Sobreinfección. Se manifiesta en forma de hepatomegalia dolorosa y fiebre, o absceso pulmonar en las formas supradiafragmáticas.
- Rotura a la cavidad peritoneal. Provoca dolor abdominal brusco y *shock* anafiláctico, que puede ser mortal. Puede producirse como consecuencia de traumatismos abdominales.
- Perforación intratorácica (tránsito hepatopulmonar). Provoca dolor reflejado al hombro, tos con expulsión de vesículas hijas o hidátides en forma de vómica y bilis.

■ Diagnóstico

Analíticamente es frecuente la presencia de eosinofilia en sangre periférica ▶ MIR 12-13, 6.

La radiografía simple de abdomen puede mostrar una elevación del hemidiafragma derecho (quiste hepático) o izquierdo (quiste esplénico), junto con una imagen redondeada de paredes calcificadas. La ecografía y la TC presentan una gran sensibilidad y habitualmente muestran una lesión quística de paredes bien delimitadas y, en ocasiones, polilobulada (Figura 19.12) ▶ MIR 22-23, 12; MIR 12-13, 5.

La serología (aglutinación indirecta) es positiva en el 85% de los pacientes y se suele negativizar tras la cirugía. La intradermoreacción de Casoni es positiva en el 90% de los casos, incluso tras la extirpación del quiste.

Actualmente se utiliza la IgG4 como marcador más específico, ya que se negativiza tras el tratamiento médico o quirúrgico, en tanto que su posterior incremento indica una nueva reactivación.

Recuerda

- La presencia de una lesión quística de paredes finas, bien delimitadas y calcificadas, en hígado, pulmón o bazo es sugerente de hidatidosis, sobre todo si se acompaña de eosinofilia.

■ Tratamiento

La punción guiada por ecografía y aspiración de los quistes con inyección de alcohol o salino hipertónico (técnica PAIR) está extendiéndose como tratamiento eficaz y seguro, con una mortalidad menor que la cirugía abierta, y una morbilidad del 3-10%, frente al 25-80% de la cirugía.

Se recomienda realizar de forma simultánea el tratamiento con albendazol. La OMS la ha recomendado como tratamiento de elección para países en vías de desarrollo.

La cirugía consiste en una quistoperiquistectomía, evitando la rotura del quiste. En caso de quistes grandes y múltiples, se recomienda una hepatectomía parcial. Los quistes calcificados, pequeños y con serología negativa no precisan resección. En pacientes de avanzada edad y debilitados, puede realizarse una resección parcial y marsupialización (Figura 19.14).



Figura 19.14. Quistes hidatídicos.

19.16. Fascioliasis

La infección por el trematodo *Fasciola hepatica* se adquiere a partir de la ingestión de berros silvestres o agua contaminada. Produce fiebre y clínica digestiva y hepática (dolor en el hipocondrio derecho, hepatomegalia y colangitis esclerosante), con hiperbilirrubinemia y marcada eosinofilia en sangre periférica.

El diagnóstico se establece mediante serología o detección directa del parásito en heces. El tratamiento se realiza con triclabendazol (Figura 19.15).

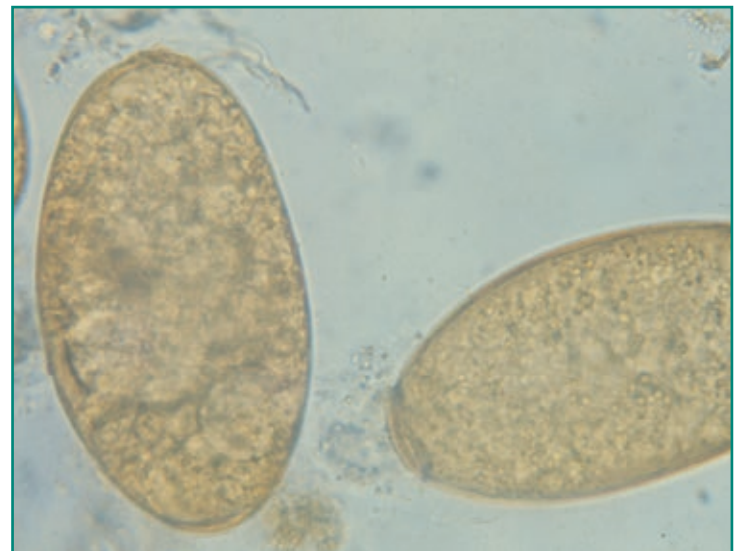


Figura 19.15. Huevos de *Fasciola hepatica*.

Recuerda

- La combinación de fiebre, dolor en el hipocondrio derecho, ictericia y eosinofilia es muy sugerente de infección por *Fasciola hepatica*, particularmente si se indica el antecedente de ingesta de hierbas acuáticas.

19.17. Filariasis

La filariasis está causada por distintas especies de filarias, nematodos tisulares que crecen en el tejido subcutáneo y en los vasos linfáticos. Se transmite por la picadura de artrópodos.

■ Formas clínicas

La filariasis presenta las siguientes formas clínicas:

- *Wuchereria bancrofti* y *Brugia malayi*. Son filariasis linfáticas, ambas transmitidas por la picadura de mosquito. Clínicamente presentan elefantiasis, *W. bancrofti* con linfedema perineal y genital, y *B. malayi* con linfedema en miembros inferiores. El diagnóstico se realiza mediante la visualización de microfilarias en sangre extraída a media noche.
- *Onchocerca volvulus*. Es una filariasis cutánea, transmitida por la picadura de moscas. El cuadro cutáneo producido por las microfilarias se manifiesta en forma de prurito, despigmentación cutánea y eosinofilia. Provoca igualmente ceguera por queratitis y coriorretinitis ("ceguera de los ríos"). El diagnóstico se realiza por la detección de la filaria adulta en nódulos subcutáneos, o de las microfilarias en la dermis (se toma la muestra mediante "escarificación" de la piel en zonas de prominencia ósea).
- *Loa loa*. Es una filariasis cutánea, transmitida por la picadura de un tábano. Ocasiona episodios de edema migratorio subcutáneo ("edema migratorio de Calabar"), que se acompaña de eosinofilia y conjuntivitis (migración por el ojo de la forma adulta del nematodo). El diagnóstico se establece por la detección de microfilarias en sangre extraída a mediodía, o de filaria adulta en la conjuntiva.
- *Mansonella perstans*. Es una filariasis de cavidades y se transmite por la picadura de mosquitos. Produce cuadros de serositis. Se pueden encontrar las microfilarias en sangre con extracción de la misma a cualquier hora del día, aunque son más abundantes por la noche.

En líneas generales, el tratamiento de las filariasis se realiza con dietilcarbamacina o ivermectina.

Recuerda

- Filariasis cutáneas ("edema migratorio de Calabar", ceguera de los ríos): transmitidas por la mosca o el tábano, se diagnostican en fragmento de dermis (escarificación) o en sangre extraída al mediodía.
- Filariasis linfáticas (elefantiasis): transmitidas por el mosquito, se diagnostican en sangre extraída por la noche.
- Filariasis de las cavidades (serositis): transmitidas por el mosquito, se diagnostican en sangre extraída a cualquier hora.

19.18. Clonorchiasis y opistorquiasis

La infección por *Clonorchis sinensis* y por *Opisthorchis viverrini* se transmite por la ingesta de pescado contaminado y se circunscribe al Sudeste Asiático. Ambos parasitan la vía biliar y pueden ocasionar colangiocarcinoma a largo plazo (Tailandia presenta la mayor incidencia de colangiocarcinoma a nivel mundial). El diagnóstico se realiza con examen en heces o bilis de aspirado duodenal, y el tratamiento se realiza con praziquantel.

19.19. Esquistosomiasis

La infección por *Schistosoma mansoni* es endémica en el África Subsahariana, Oriente Medio y ciertas áreas de Sudamérica, y ocasiona cuadros de fibrosis periportal con hipertensión portal presinusoidal y pulmonar (Figura 19.16).



Figura 19.16. Huevo de *Schistosoma mansoni*: se observa la espicula lateral que permite que se quede adherido a las paredes del sistema venoso portal originando un cuadro de hipertensión presinusoidal.

Por su parte, la distribución geográfica de *S. haematobium* se circunscribe a África (particularmente al valle del Nilo) y produce parasitación de la vejiga urinaria, siendo responsable a largo plazo, en ocasiones, de la aparición de un carcinoma vesical de células escamosas **MIR 14-15, 122**. El diagnóstico en ambas especies se realiza mediante la visualización de los huevos del parásito en heces u orina, según el caso, y el tratamiento se basa en el praziquantel.

Recuerda

- La infección por *Schistosoma haematobium* aumenta la incidencia de carcinoma escamoso de vejiga en países endémicos (mientras que el carcinoma vesical más frecuente en Occidente es el transicional).

19.20. Anisakiasis

Es una enfermedad transmitida por la ingestión de pescado crudo o poco cocido contaminado por *Anisakis simplex*, que parasita la pared gástrica y ocasiona dolor abdominal, náuseas y vómitos al cabo de 12-48 horas.

En ocasiones puede producir una lesión pseudotumoral, con clínica de obstrucción intestinal, así como manifestaciones alérgicas. El ser humano actúa como huésped accidental, circunstancia que impide que la larva alcance el estadio maduro.

Tanto el diagnóstico como el tratamiento se realizan mediante endoscopia. La congelación de los alimentos (−20 °C) puede prevenir su adquisición (Figura 19.17).

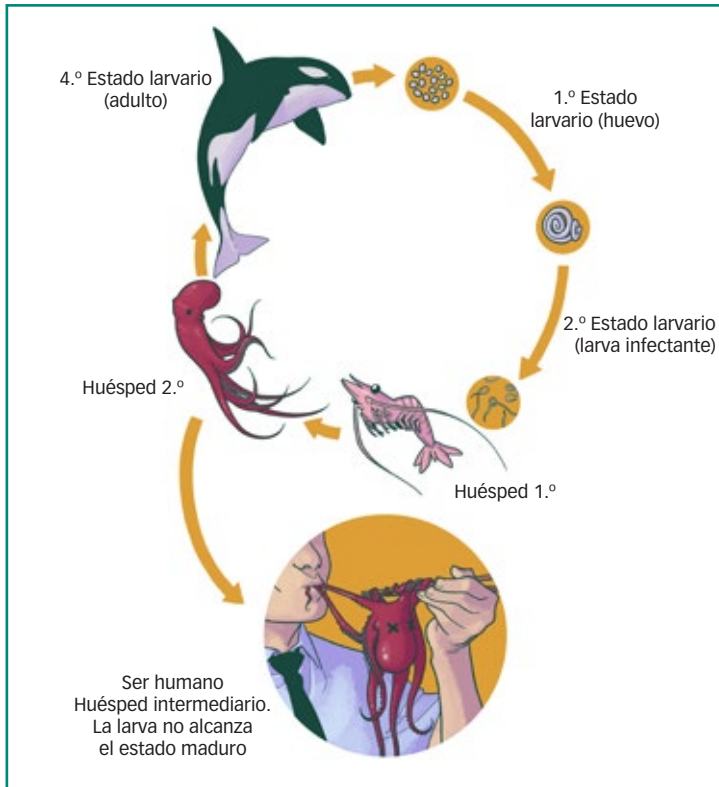


Figura 19.17. Ciclo biológico de *Anisakis simplex*.

Recorda

- La aparición aguda de náuseas, vómitos y epigastralgia tras la ingesta de pescado crudo (boquerones en vinagre, *sushi*...) sugiere anisakiasis y obliga a realizar una gastroscopia.

A modo de resumen, la **Tabla 19.3** muestra las manifestaciones clínicas características y el tratamiento de las principales helmintiasis.

HELMINTO	CUADRO CLÍNICO CARACTERÍSTICO	TRATAMIENTO
<i>Taenia solium</i> (cestodo)	Lesiones quísticas calcificadas en músculo y SNC (neurocisticercosis)	Albendazol o praziquantel
<i>Echinococcus</i> spp. (cestodo)	Quistes hidatídicos en hígado (hepatomegalia, rotura a vía biliar o a peritoneo, excepcionalmente anafilaxia) y pulmón (tos, dolor torácico y vómica)	Albendazol, aspiración o resección quirúrgica del quiste
<i>Ascaris lumbricoides</i> (nematodo)	Síndrome de Löffler (tos, eosinofilia a infiltrados pulmonares fugaces), obstrucción intestinal, pancreatitis	Albendazol
<i>Enterobius vermicularis</i> (nematodo)	Prurito anal y bruxismo nocturno en niños	Mebendazol, albendazol o pamoato de pirantel
<i>Strongyloides stercoralis</i> (nematodo)	Cuadros de hiperinfestación en pacientes inmunodeprimidos	Ivermectina
<i>Trichinella spiralis</i> (nematodo)	Síntomas digestivos seguidos de mialgias, edema palpebral, elevación de la CPK y eosinofilia tras la ingesta de carne sin adecuado control	Mebendazol (poco eficaz), esteroides o salicilatos
Uncinarias (<i>Ancylostoma duodenale</i> y <i>Necator americanus</i>) (nematodos)	Síndrome de Löffler, anemia ferropénica e hipoproteinemia	Albendazol o mebendazol
Filarias (nematodos)	- Edemas crónicos y elefantiasis (<i>Wuchereria bancrofti</i> y <i>Brugia malayi</i>) "Ceguera de los ríos" y nódulos subcutáneos (<i>Onchocerca volvulus</i>) - Edema migratorio de Calabar y conjuntivitis (<i>Loa loa</i>) - Serositis (<i>Mansonella perstans</i>)	Ivermectina o dietilcarbamacina
<i>Anisakis simplex</i> (nematodo)	Náuseas, vómitos y epigastralgia tras la ingesta de pescado crudo. Fenómenos alérgicos	Endoscópico (retirada mecánica del parásito)
<i>Fasciola hepatica</i> (trematodo)	Fiebre, dolor en hipocondrio derecho, ictericia y eosinofilia tras la ingesta de berros	Triclabendazol
<i>Schistosoma</i> spp. (trematodo)	Fibrosis periportal con hipertensión portal y pulmonar (<i>S. mansoni</i>), hematuria y carcinoma vesical de células escamosas (<i>S. haematobium</i>)	Praziquantel
<i>Clonorchis sinensis</i> y <i>Opisthorchis viverrini</i> (trematodos)	Colangiocarcinoma	Praziquantel

Tabla 19.3. Manifestaciones clínicas características y tratamiento de las principales helmintiasis.

Casos clínicos

Una mujer española de 28 años estuvo 3 semanas viajando por Kenia y Tanzania. El día de su regreso, comienza con fiebre y postración. Tras una semana presenta crisis comiciales generalizadas. ¿Qué prueba realizaría en primer lugar en el servicio de Urgencias?

- 1) Hemocultivos.
- 2) TC craneal.
- 3) Serología de dengue y fiebre amarilla.
- 4) Frotis y gota gruesa de sangre periférica.

RC: 4

Un español de 38 años consultó por fiebre de 45 días de evolución y pérdida de peso. Había recibido distintos antibióticos sin éxito. Dos meses antes había estado en el norte de Marruecos. Presentaba mal estado general, un soplo sistólico de grado II/VI en punta, hepatomegalia de 7 cm y esplenomegalia de 12 cm. Leucocitos $2.100/\text{mm}^3$, hemoglobina 9 g/dL y plaquetas $34.000/\text{mm}^3$. Fosfatasa alcalina 340 U/L (normal 40-117), GPT 345 U/L (normal 5-43). ¿Cuál es el diagnóstico más probable?

- 1) Endocarditis infecciosa.
- 2) Leucemia de "células peludas".
- 3) Ehrlichiosis.
- 4) Leishmaniasis visceral.

RC: 4

Un varón de 64 años de origen subsahariano consulta tras un episodio de hematemesis franca "en posos de café". En la anamnesis el paciente niega consumo de alcohol, fármacos u otros tóxicos. En la exploración física se encuentra hemodinámicamente estable y presenta semiología ascítica, con datos de circulación colateral en la pared abdominal. Las serologías para virus hepatotropos son negativas, y una ecografía abdominal muestra hepatomegalia y datos de hipertensión portal presinusoidal. ¿Cuál considera que es la etiología más probable del cuadro?

- 1) Infestación por *Fasciola hepatica*.
- 2) Infestación por *Schistosoma mansoni*.
- 3) Intoxicación por tetracloruro de carbono.
- 4) Infestación por *Schistosoma haematobium*.

RC: 2

Paciente de 36 años que hace 3 fue sometido a una esplenectomía después de una rotura esplénica producida en un accidente de tráfico. Tras un viaje por Alemania, donde realizó excursiones por la Selva Negra, comienza con un cuadro de fiebre continua de $38,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ desde hace una semana, con astenia, mialgias y los siguientes hallazgos analíticos: hemoglobina 8 g/dL, leucocitos $2.100/\text{mm}^3$, plaquetas $84.000/\text{mm}^3$, LDH 690 UI/L, bilirrubina indirecta 4 mg/dL, haptoglobina 3 mg/dL. Ante la sospecha de anemia hemolítica, usted solicita un frotis de sangre periférica. Al cabo de unos minutos, el hematólogo de guardia le informa de que observa unas peculiares formaciones tetraméricas en el interior de los hematíes que le recuerdan mucho a las "cruces de Malta". En referencia a esta información, ¿qué tratamiento iniciaría de forma empírica a la espera de la confirmación diagnóstica mediante la correspondiente serología?

- 1) Quinina más clindamicina.
- 2) Mefloquina.
- 3) Pentamidina.
- 4) Esteroides.

RC: 1

Una mujer de 29 años, natural de Cochabamba (Bolivia), residente desde hace más de 20 años en España y sin antecedentes personales ni familiares de interés, consulta por un síncope en reposo, sin pródromos acompañantes. El ECG demuestra un bloqueo completo de rama derecha con muy frecuentes extrasístoles ventriculares. A la anamnesis dirigida refiere frecuentes episodios de pirosis y regurgitación ácida desde hace años, así como estreñimiento crónico. ¿Cuál cree que constituye la etiología más verosímil?

- 1) Infección por *Trypanosoma brucei*.
- 2) Infección por *Toxoplasma gondii*.
- 3) Consumo subrepticio de diuréticos.
- 4) Infección por *Trypanosoma cruzi*.

RC: 4



Consejos para el viajero

Orientación MIR

Este tema se ha incorporado en las últimas ediciones del manual de esta asignatura. Recomendamos realizar una lectura comprensiva y retener los conceptos principales.

Preguntas MIR

► No hay preguntas MIR representativas.

Conceptos clave

- Ante cualquier viaje es recomendable aplicar las siguientes medidas:
 - Realizar una valoración individualizada del riesgo de infecciones prevenibles, para lo que es necesario conocer el itinerario exacto, la época del año, los antecedentes del viajero, el calendario de vacunaciones, las alergias, las medicaciones habituales, la posibilidad de embarazo, la finalidad del viaje, las exposiciones de riesgo, la acomodación, y la estancia en medio rural o urbano.
 - Actualizar el calendario de vacunaciones y administrar las vacunas que estén indicadas.
 - Pautar la quimioprofilaxis de la malaria si está indicada.
 - Insistir en la educación y las medidas para prevenir la transmisión de enfermedades e instruir acerca de cómo actuar en caso de aparecer síntomas.

20.1. Generalidades

Cualquier viajero que tenga intención de realizar un viaje internacional, especialmente si se trata de un país en vías de desarrollo, debería acudir previamente a un centro especializado en medicina del viajero, idealmente, al menos 4-8 semanas antes de su partida y con más antelación si se prevé llevar a cabo una estancia de larga duración.

Los riesgos sanitarios asociados a los viajes internacionales son mayores para ciertos grupos de viajeros, incluidos niños, embarazadas, personas de avanzada edad, inmunodeprimidos y personas con enfermedades crónicas. Por tanto, el asesoramiento previo al viaje debe ser individualizado según el itinerario y los factores de riesgo de cada individuo.

Dependiendo del destino, hasta un 22-64% de los viajeros refieren algún problema de salud a su regreso, en su mayor parte de carácter leve y auto-limitado (diarrea, infecciones respiratorias o trastornos cutáneos). Aproximadamente un 8% de los viajeros consulta a un médico durante o después del viaje, y menos del 1% requiere hospitalización.

20.2. Análisis de los factores de riesgo

El primer paso es analizar los factores de riesgo, por lo que es esencial conocer el itinerario exacto del viaje, la época del año en la que se realizará, la finalidad (turismo, cooperación, trabajo, reencuentro familiar...), la realización de actividades de aventura al aire libre, el alojamiento, el contacto con zonas rurales o urbanas, las enfermedades previas del viajero, su calendario de vacunaciones, qué medicación habitual toma, posibilidades de embarazo o deseo gestacional, alergias, etc. Todo ello permitirá planificar una prevención eficaz.

20.3. Vacunación

La selección de la pauta de vacunación para un viaje determinado depende de la situación sanitaria concreta del país que se va a visitar, de las enfermedades endémicas que le afecten, de las características del viaje de la duración del mismo y de la situación general de salud del propio viajero.

A nivel práctico, se pueden clasificar las vacunaciones en tres categorías:

- **Rutinarias** (ocasión para actualizar el calendario de vacunaciones del adulto: difteria, tétanos, poliomielitis, sarampión, varicela, gripe y neumococo, véase el tema correspondiente en el manual de Pediatría).
- **Obligatorias** (exigidas por las autoridades locales: fiebre amarilla, meningitis meningocócica).
- **Recomendadas** (dependiendo del riesgo de exposición: hepatitis A, hepatitis B, fiebre tifoidea, meningitis meningocócica, rabia, encefalitis japonesa, encefalitis transmitida por garrapatas y cólera).

Hay que recordar que la vacuna del dengue (tetravalente viva atenuada) solo está indicada en personas con un episodio previo de dengue que viva en zonas endémicas, y no se recomienda su administración en viajeros (Tabla 20.1).

A continuación se estudiarán las pautas vacunacionales que deben seguirse para prevenir diversas enfermedades que pueden contraerse en viajes a distintas zonas del planeta.

- **Fiebre amarilla.** Un número elevado de países africanos y alguno de América del Sur exigen de forma obligatoria que se aporte un certificado oficial como prueba de vacunación. Asimismo, algunos países lo solicitan si el viajero procede de una zona de riesgo. El certificado es válido a partir de los 10 días.

Hasta hace poco se consideraba que la vacunación solo era válida durante 10 años. Sin embargo, actualmente se asume que la inmunidad persiste de por vida, por lo que no se precisa la revacunación. Puesto que es una vacuna basada en virus vivos, está contraindicada en viajeros inmunodeprimidos y embarazadas.

- **Meningococo.** La vacunación contra la enfermedad meningocócica es exigida por Arabia Saudí a todos los peregrinos que visitan La Meca anualmente (*Hajj*) o en cualquier otro período (*Umrah*), con una validez de 3 años.

Actualmente, tras la aparición en los años 2000 y 2001 de casos de enfermedad meningocócica asociada a *Neisseria meningitidis* W-135 entre los peregrinos, se exige la vacunación con la vacuna tetravalente (serogrupos A, C, W135 e Y). Asimismo, la vacuna se recomienda a los viajeros a África Subsahariana, en una zona que se extiende a lo ancho del continente desde Senegal hasta Etiopía, denominada el "cinturón de la meningitis", donde tienen lugar grandes brotes y epidemias durante la estación seca (diciembre a junio).

- **Poliomielitis.** Se ha avanzado considerablemente en la erradicación mundial de la poliomielitis. En 2023 únicamente persiste la transmisión del poliovirus salvaje en Afganistán y Pakistán, si bien puede haber circulación del poliovirus salvaje importado en otros países.

Hasta que la transmisión se haya interrumpido de forma efectiva a nivel mundial, todos los países libres de polio corren el riesgo de importación y de reaparición de brotes. Por tanto, los viajeros que se dirigen a países con notificación de poliovirus salvaje deben protegerse mediante la vacunación. Se recomienda una dosis de vacuna inactivada si la última dosis se administró hace más de 10 años.

- **Fiebre tifoidea.** Su distribución es mundial. En países desarrollados la incidencia es muy baja, pero en los países en vías de desarrollo es una enfermedad frecuente, siendo las regiones más afectadas África, Centro y Sudamérica, Oriente Medio y Sudeste Asiático.

Existen dos tipos de vacuna, la oral y la inyectable. La vacunación se recomienda a los viajeros que se dirijan a zonas endémicas, sobre todo en viajes fuera de los circuitos turísticos y condiciones higienicosanitarias precarias o en estancias prolongadas de más de 1 mes. Dado que la efectividad de la vacuna es limitada (tasa de respuesta protectora menor del 70%), la mejor forma de protección sigue consistiendo en la aplicación de medidas higiénicas en alimentos y bebidas. La vacuna no protege contra *Salmonella paratyphi*.

- **Cólera.** Las zonas endémicas se encuentran principalmente en África, Centro y Sudamérica, y el Sudeste Asiático. El riesgo de cólera para los viajeros es muy bajo y la mejor forma de prevenir la enfermedad son las medidas higiénicas.

Se comercializa una vacuna oral inactivada que puede estar indicada para los viajeros que se dirijan a zonas de alta endemia, así como para cooperantes, viajes de aventura y en el caso de que se prevea un contacto directo prolongado con la población. La vacuna oral también protege frente a *Escherichia coli* enterotoxigénico con una eficacia del 50%.



ENFERMEDAD	VACUNA	ADMINISTRACIÓN	INDICACIÓN
Vacunas a considerar para todos los destinos			
Hepatitis A	Virus inactivado	0, 6-18 meses, i.m.	Todo viajero no inmune que viaje a zonas de riesgo
Hepatitis B	Antígeno viral recombinante	Pauta normal: 0, 1 y 6 meses, i.m. Rápida: 0, 1, 2 y 12 meses, i.m. Acelerada: 0, 7, 21 días y a los 6-12 meses, i.m.	Todo viajero no inmune
Fiebre tifoidea	Bacterias vivas atenuadas (Ty21a)	0, 2, 4 y 6 días, v.o., duración de 2-3 años, contraindicada en embarazadas e inmunodeprimidos	Todo viaje de larga estancia o fuera de rutas turísticas habituales
	Polisacárido capsular (Vi)	Dosis única i.m., duración 2-3 años	
Gripe	Virus inactivado	Dosis única i.m., anual	Indicaciones en el tema de vacunación en el manual de Pediatría
Varicela	Virus vivo atenuado	0 y 4-8 semanas, s.c.	Viajeros no inmunes con factores de riesgo
Vacunas a considerar para destinos seleccionados			
Fiebre amarilla	Virus vivos atenuados	Dosis única s.c.	Viajes a zonas endémicas (África y Sudamérica), sujeta a reglamentación internacional
Meningitis meningocócica	Vacuna conjugada tetravalente (A, C, Y, W135)	Dosis única i.m., repetir a los 3-5 años	Peregrinos a La Meca, viajeros al "cinturón de la meningitis" (África Subsahariana)
Rabia	Cultivo celular viral inactivado	0, 7 y 21-28 días, i.m. Si exposición, 2 dosis más	Viajes de larga estancia en zonas endémicas o con riesgo ocupacional
Encefalitis japonesa	Viral inactivada	0, 28 días, i.m. Recuerdo al año si persiste el riesgo	Viajeros al Sudeste Asiático, en zonas rurales durante más de un mes en época de monzones
Poliomielitis	Viral inactivada	No vacunados: 0, 1 y 6-12 meses, s.c. Vacunados: una dosis a los 10 años o más de la primovacuna si viaje de riesgo	Todo viajero no inmune que viaje a zonas endémicas
Cólera	Bacterias muertas más toxina recombinante	0 y 1 semana, v.o. Revacunación a los 2 años	Viaje a zona con brote epidémico activo
Encefalitis transmitida por garrapatas	Virus inactivado	0, 7, 21 días y a los 18 meses, i.m. Dosis de recuerdo a los 3 años	Viajes al centro-este de Europa, durante el verano y con actividades prolongadas en zonas de bosques

Tabla 20.1. Vacunas recomendadas para adultos en los viajes internacionales.

- **Rabia.** Se recomienda la vacunación preexposición a las personas con alto riesgo de exposición en el contexto de estancias largas en zonas endémicas de América Latina, Asia o África (veterinarios, viajeros que están muy expuestos al aire libre en zonas rurales, etc.), donde el acceso a las inmunoglobulinas postexposición y a la vacuna sea limitado. Pese a la vacunación completa, en caso de contacto de riesgo con herida tetanigénica, hay que administrar inmunoglobulina específica (véase el tema correspondiente en el tema 10 de este manual).
- **Hepatitis A.** La distribución es mundial, pero es más habitual donde las condiciones sanitarias son deficientes. Se transmite de persona a persona y por la ingestión de alimentos y bebidas contaminadas. Se recomienda la vacunación a todos los viajeros no inmunes que se dirijan a zonas endémicas.
- **Hepatitis B.** La distribución también es mundial, pero con diferentes niveles de riesgo. Se transmite sobre todo por vía sexual, transfusiones sanguíneas o material contaminado (jeringas, tatuajes, *piercings*, acupuntura...) y por vía vertical. La vacuna debe ser considerada para prácticamente todos los viajeros no inmunes que se desplacen a áreas con riesgo de infección de moderado a alto.
- **Encefalitis japonesa.** Es endémica en muchas zonas rurales del Sudeste Asiático y el Subcontinente Indio y se recomienda la vacunación en viajes largos o actividades de riesgo en época de monzones.
- **Encefalitis transmitida por garrapatas.** El riesgo se localiza en áreas desde Alemania, pasando por Escandinavia y el Báltico, hasta Siberia. Se recomienda la vacuna en viajeros que realicen actividades en zonas boscosas de forma prolongada durante el verano.

20.4. Quimioprofilaxis de la malaria

El riesgo de malaria depende del país que se visite, de la duración del viaje, de la estación del año, del uso de medidas de protección y de la exposición al vector (excursiones después de que oscurezca en zonas rurales). En función del riesgo de contagio, el destino del viaje (si hay resistencias a cloroquina, si hay riesgo de infección por *Plasmodium falciparum*), los posibles efectos adversos y las características del paciente, se debe decidir la pauta de quimioprofilaxis más adecuada para cada viajero (detallada en el tema 19).

Es importante recordar al viajero que la quimioprofilaxis hay que iniciarla antes y continuarla después de la última exposición (de 1 a 4 semanas, según el fármaco), y que se puede contraer la malaria incluso habiendo realizado correctamente la profilaxis. Por tanto, en caso de que aparezca fiebre a partir de la primera semana después de haber entrado en un área de riesgo y hasta 3 meses después (a veces, incluso más tarde), hay que descartar como primera opción la posibilidad de paludismo.

En zonas de muy baja transmisión, se puede recomendar al viajero que lleve consigo fármacos antipalúdicos, que deberá tomar en caso de síntomas compatibles con malaria y en ausencia de centro médico cercano al que acudir.

20.5. Diarrea del viajero

La diarrea es el problema sanitario más común de los viajeros a zonas subdesarrolladas y puede afectar hasta al 40-60% en los destinos de alto riesgo.

El riesgo suele ser más alto en las 2 primeras semanas (90% de los casos), para ir disminuyendo conforme se prolonga la estancia. La causa más frecuente es *E. coli* enterotoxigénico.

En algunas localizaciones, *E. coli* enteroagregativo, *Salmonella*, *Shigella* y *Campylobacter* representan, cada uno del 5 al 15% de casos, y en Asia es significativa la diarrea por vibrios *no-cholera*. Los protozoos son responsables de menos del 5% de los casos de diarrea en adultos, y rara vez están implicados norovirus o rotavirus. Hasta en un 30% de los episodios no se identifica el agente etiológico, pero se asume que la mayoría son bacterianos, dado que mejoran con tratamiento antibiótico. La mayoría de los episodios duran una media de 4 días.

En algunas situaciones en concreto (viajes de menos de 2 semanas en pacientes con enfermedades crónicas de riesgo) se puede realizar una profilaxis antibiótica. Se puede ofertar al viajero el autotratamiento con quinolonas o cotrimoxazol o, en zonas con elevada incidencia de *Campylobacter* resistente a quinolonas, como el Sudeste Asiático (India y Nepal), con azitromicina.

Recuerda

- *Escherichia coli* enterotoxigénico es la causa más frecuente de diarrea del viajero.

20.6. Recomendaciones para la prevención de infecciones

Para prevenir infecciones es importante atender a las siguientes recomendaciones:

- **Protección contra los artrópodos.** Permite prevenir la malaria, el dengue, la leishmaniasis, las filariasis y otras enfermedades transmitidas por un vector. Es importante que el viajero deje la menor parte de piel expuesta posible, que use repelentes como el N, N-diethyl-meta-toluamida (DEET), con concentración del 30-50%, y lo aplique cada 4-6 horas, que use mosquiteras impregnadas con permetrina y que, en zonas de alto riesgo, también trate la ropa con permetrina. Aunque el mosquito *Anopheles* pica por la noche, el *Aedes* spp. lo hace durante el día.
- **Protección contra las enfermedades transmitidas por los alimentos.** Es importante recordar a los viajeros que deben lavarse las manos frecuentemente y comer solo alimentos que hayan sido cocinados y todavía estén calientes, evitando la ingesta en zonas poco higiénicas, como mercados o puestos informales en la calle. Es importante extremar la precaución con alimentos de alto riesgo como el marisco, la carne poco cocinada, los lácteos, la fruta no pelada, las ensaladas, etc. También hay que evitar beber agua del grifo y tomar bebidas no precintadas o con hielo, y se debe utilizar siempre agua embotellada para beber e incluso para lavarse los dientes.
- **Protección contra las infecciones por inoculación transcutánea.** Pueden producirse infecciones por la penetración directa a través de piel sana (miasis, sarna, micosis superficiales), durante el baño en agua dulce (esquistosomiasis, leptospirosis, amebiasis de vida libre), al cami-

nar descalzo (larva cutánea *migrans*, estrongiloidiasis, tunguiasis) o indirectamente a través de heridas (piodermas bacterianos, tétanos, ántrax, trepanomatosis no venéreas, úlcera de Buruli).

Por todo ello, se recomienda planchar la ropa secada al aire libre, usar calzado cerrado y tumbarse en la playa encima de toallas. Hay que advertir al viajero del riesgo de esquistosomiasis si se baña en agua dulce en zonas endémicas de África Subsahariana y zonas concretas de América y Asia.

El agua clorada de las piscinas suele ser segura y en el agua salada no suele haber riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas, pero no hay que despreciar la posibilidad de contacto con medusas, anémonas y/o corales, que puede causar irritación y lesiones cutáneas.

- **Protección contra las enfermedades de transmisión sexual.** Exceptuando la hepatitis B, no existe vacunación que evite el contagio de enfermedades de transmisión sexual, por lo que la educación sanitaria y el uso del preservativo son fundamentales.
- **Protección contra las enfermedades de transmisión parenteral.** Las inyecciones, punciones, tatuajes, exploraciones invasivas y transfusiones sin garantías higiénicas pueden transmitir varias enfermedades tropicales como malaria, leishmaniasis, enfermedad del sueño, enfermedad de Chagas, filariasis, sífilis, hepatitis, retrovirus, etc. Se puede aconsejar a trabajadores sanitarios que lleven profilaxis posexposición al VIH para iniciarla, si fuera preciso, hasta llegar a un centro médico donde se puedan hacer las pruebas necesarias.
- **Prevención de la tuberculosis.** En caso viajes largos con riesgo de exposición muy elevado, se puede valorar realizar una prueba de la tuberculina antes del viaje y de forma anual, para valorar el tratamiento de la infección latente en caso de conversión tuberculínica.

20.7. Recomendaciones especiales para subgrupos de viajeros

Las personas inmunodeprimidas y las embarazadas deben observar unas recomendaciones especiales.

- **Inmunodeprimidos.** Los consejos sobre quimioprofilaxis, enfermedades transmitidas por agua o alimentos, o enfermedades transmitidas por vectores no difieren de los referidos a viajeros sanos. Las vacunas de la polio oral, triple vírica, varicela, fiebre tifoidea oral y fiebre amarilla están contraindicadas en pacientes con inmunodepresión grave. Además, las otras vacunas pueden producir una peor inmunización en el inmunodeprimido que en el inmunocompetente. Hay que recordar que los sujetos inmunodeprimidos que viajen a países donde la vacunación frente la fiebre amarilla es obligatoria, deben llevar un certificado que les exima de esta para poder obtener el visado.
- **Embarazadas.** Es preciso extremar la precaución en los consejos previos al viaje en gestantes, dado que muchos de los fármacos empleados como profilaxis están contraindicados o se carece de experiencia. Además, las embarazadas no deben recibir vacunas vivas atenuadas. En cuanto a la quimioprofilaxis antipalúdica, la cloroquina y la mefloquina son los fármacos recomendados (también en la lactancia), en tanto que los datos de seguridad con atovacuona/proguanil son muy limitados. Para la diarrea en la embarazada se recomienda la azitromicina (las quinolonas y el cotrimoxazol están contraindicadas durante la gestación).



Casos clínicos

Recibe un correo electrónico de un paciente de 42 años que está de vacaciones en Tailandia, en una zona rural sin hospitales cerca pero con conexión a internet en algunos momentos del día. Le comenta que lleva 3 días con diarrea profusa, sin productos patológicos, que va en aumento con intolerancia ocasional a la vía oral, dolor abdominal tipo cólico y fiebre de 38,5 °C. Refiere que tiene varios antibióticos en su botiquín, pero no recuerda cuál debe tomar. ¿Qué le recomendaría?

- 1) Que se hidrate bien y no tome nada.
- 2) Que tome ciprofloxacino durante 3 días.
- 3) Que tome cotrimoxazol durante 3 días.
- 4) Que tome azitromicina durante 3 días.

RC: 4

En la siguiente tabla se recogen los tratamientos dirigidos según microorganismo:

MICROORGANISMO	TRATAMIENTO	ALTERNATIVA
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Carbapenémico, cefiderocol, ampicilina-sulbactam	Ceftazidima, colistina, tigeciclina, amikacina, fluoroquinolonas
<i>Actinomyces</i> spp.	Penicilina G	Amoxicilina, doxiciclina, clindamicina, azitromicina
<i>Aeromonas</i> spp.	Cefalosporina de 3.ª generación	Carbapenémico, fluoroquinolonas, aminoglucósido
<i>Bacillus anthracis</i>	Penicilina G	Levofloxacino, rifampicina, doxiciclina, clindamicina
<i>Bacteroides fragilis</i>	Metronidazol	Piperacilina-tazobactam, carbapenémico, tigeciclina
<i>Bordetella pertussis</i>	Macrólido (azitromicina, eritromicina)	Cotrimoxazol, amoxicilina
<i>Borrelia burgdorferi</i>	Doxiciclina (en caso de afectación del SNC: cefuroxima o amoxicilina)	Amoxicilina, cefuroxima, ceftriaxona
<i>Brucella</i> spp.	Doxiciclina más estreptomina o gentamicina (en caso de afectación del SNC o endocarditis, asociar cotrimoxazol y rifampicina)	Doxiciclina más estreptomina, doxiciclina más cotrimoxazol
<i>Campylobacter</i> spp.	Eritromicina, azitromicina	Carbapenémico, amoxicilina-ácido clavulánico, clindamicina
<i>Capnocytophaga canimorsus</i>	Amoxicilina-ácido clavulánico	Piperacilina-tazobactam, carbapenémico
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Doxiciclina	Macrólido (azitromicina, eritromicina), levofloxacino
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	Doxiciclina	Azitromicina, claritromicina, levofloxacino
<i>Chlamydomphila psittaci</i>	Doxiciclina	Macrólido, fluoroquinolonas
<i>Clostridium difficile</i>	Vancomicina oral	Fidaxomicina (en caso de formas graves o tras varias recidivas), metronidazol intravenoso, bezlotoxumab
<i>Clostridium tetani</i>	Metronidazol	Penicilina, doxiciclina, clindamicina
<i>Clostridium perfringens</i>	Penicilina G	Clindamicina, carbapenémico, tigeciclina
<i>Corynebacterium diptheriae</i>	Macrólido (eritromicina, azitromicina)	Penicilina, rifampicina
<i>Coxiella burnetii</i>	Doxiciclina (en caso de endocarditis asociar hidroxiclórico)	Levofloxacino, macrólido
<i>Ehrlichia</i> spp.	Doxiciclina	Rifampicina, fluoroquinolona
<i>Enterobacter</i> spp.	Carbapenémico	Cefepima, ceftazidima-avibactam, piperacilina-tazobactam, fluoroquinolona, colistina
<i>Enterococcus faecalis</i>	Ampicilina (si endocarditis, asociar ceftriaxona)	Vancomicina, linezolid, tigeciclina, daptomicina, carbapenémico, amoxicilina-ácido clavulánico
<i>Enterococcus faecium</i>	Vancomicina	Daptomicina, linezolid, tedizolid, dalvavancina
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	Penicilina G	Cefalosporina 3.ª generación, clindamicina, ciprofloxacino, imipenem
<i>Escherichia coli</i>	Cefalosporina de 2.ª o 3.ª generación, amoxicilina-ácido clavulánico	Fluoroquinolonas, amoxicilina-ácido clavulánico, ertapenem, amikacina, tigeciclina
<i>Francisella tularensis</i>	Estreptomina	Gentamicina, doxiciclina, macrólido, fluoroquinolona
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	Metronidazol o clindamicina	Cefaximina, carbapenémico, piperacilina-tazobactam
<i>Haemophilus ducreyi</i>	Ceftriaxona o azitromicina	Eritromicina, ciprofloxacino
<i>Haemophilus influenzae</i>	Cefalosporina de 2.ª o 3.ª generación, amoxicilina-ácido clavulánico	Fluoroquinolonas, carbapenémico, macrólido
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Cefalosporina de 3.ª generación	Piperacilina-tazobactam, ceftazidima-avibactam, tigeciclina, amikacina, fluoroquinolona, carbapenémico
<i>Legionella pneumophila</i>	Fluoroquinolona (en casos graves, asociar rifampicina)	Azitromicina, doxiciclina
<i>Leptospira interrogans</i>	Penicilina G	Doxiciclina, amoxicilina, azitromicina, ceftriaxona
<i>Listeria monocytogenes</i>	Ampicilina (en caso de infección grave, asociar gentamicina)	Cotrimoxazol
<i>Moraxella</i> spp.	Amoxicilina-ácido clavulánico	Cefalosporina 3.ª generación, macrólido, cotrimoxazol, doxiciclina
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Macrólido	Doxiciclina, fluoroquinolona
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Ceftriaxona, cefixima	Gentamicina, azitromicina (dosis elevadas)



MICROORGANISMO	TRATAMIENTO	ALTERNATIVA
<i>Neisseria meningitidis</i>	Penicilina G (si sensible)	Carbapenémico, aztreonam
<i>Nocardia</i> spp.	Cotrimoxazol, cefalosporina de 3.ª generación, imipenem	Linezolid, amikacina, doxiciclina, levofloxacin
<i>Pasteurella multocida</i>	Amoxicilina-ácido clavulánico	Doxiciclina, fluoroquinolona, cefalosporina de 3.ª generación
<i>Peptostreptococcus</i>	Penicilina G	Clindamicina, carbapenémico, metronidazol
<i>Proteus mirabilis</i>	Amoxicilina-ácido clavulánico, fluoroquinolona	Cefalosporina de 3.ª generación, piperacilina-tazobactam, carbapenémico, cotrimoxazol
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Carbapenémico (excepto ertapenem), cefalosporinas (cefepima, ceftazidima, ceftolozano-tazobactam, ceftazidima-avibactam)	Aztreonam, piperacilina-tazobactam, ciprofloxacino, amikacina, colistina
<i>Rickettsia</i> spp.	Doxiciclina	Ciprofloxacino, josamicina, rifampicina, cloranfenicol
<i>Salmonella typhi</i>	Ceftriaxona, ciprofloxacino	Amoxicilina, ampicilina, cotrimoxazol
<i>Serratia</i> spp.	Carbapenémico	Aminoglucósido (excepto tobramicina), piperacilina-tazobactam, cefepima, fluoroquinolona
<i>Shigella</i> spp.	Ciprofloxacino, azitromicina	Cotrimoxazol, ceftriaxona, cefixima
<i>Staphylococcus aureus</i> sensible a meticilina	Cloxacilina, cefazolina	Amoxicilina-ácido clavulánico, piperacilina-tazobactam, clindamicina, cotrimoxazol, moxifloxacino, carbapenémico
<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina, estafilococos coagulasa negativos	Daptomicina, ceftarolina, ceftobiprole, vancomicina, linezolid, tedizolid	Teicoplanina, dalbavancina, tigeciclina, ceftarolina, rifampicina, fosfomicina
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Cotrimoxazol	Minociclina, tigeciclina, fluoroquinolonas, aztreonam, ceftazidima, colistina
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Penicilina G, ampicilina	Teicoplanina, vancomicina, cefalosporina 1.ª o 2.ª generación, linezolid
<i>Streptococcus</i> del grupo viridans	Penicilina G	Ceftriaxona, fluoroquinolona, macrólido, clindamicina, vancomicina, linezolid, daptomicina
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Amoxicilina, cefalosporina 3.ª generación, fluoroquinolona respiratoria	Linezolid, vancomicina, clindamicina
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Amoxicilina, penicilina G	Cefalosporina 1.ª o 2.ª generación, clindamicina, vancomicina, linezolid
<i>Vibrio cholerae</i>	Macrólido	Fluoroquinolona, doxiciclina
<i>Vibrio vulnificus</i>	Ceftazidima, ceftriaxona más doxiciclina	Fluoroquinolona
<i>Yersinia pestis</i>	Estreptomina, gentamicina	Doxiciclina, cloranfenicol, cotrimoxazol



Bibliografía

- ⊙ Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (Eds.). Mandell, Douglas y Bennet. Enfermedades Infecciosas. Principios y práctica, 8.ª ed. Elsevier España, 2015.
- ⊙ Betts RF, Chapman SW, Penn RL (Eds.). Reese and Betts. A Practical Approach to Infectious Diseases, 5.ª ed. Philadelphia. Lippincott, Williams & Wilkins, 2003.
- ⊙ Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo L (Eds.). Harrison. Principios de Medicina Interna, 19.ª ed. Sección 8: Enfermedades Infecciosas. McGraw-Hill Interamericana, 2016.
- ⊙ Mensa J, Soriano A (Eds.). Guía de Terapéutica Antimicrobiana, 31.ª ed. Editorial Antares, 2021.
- ⊙ Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA (Eds.). Microbiología Médica, 7.ª ed. Elsevier España, 2013.
- ⊙ Rozman C, Cardellach López F (Eds.). Farreras-Rozman. Medicina Interna, 18.ª ed. Sección 17: Enfermedades infecciosas. Elsevier España, 2016.

En la realización de este manual han intervenido:

Coordinación del proyecto multidisciplinar:

Sandra León Paraíso, Fernando de Teresa Galván y Fernando de Teresa Mansilla

Coordinación editorial:

Sonia Clavería Irazo

Edición:

Marta García Cortizas y Belén Martín Armand

Corrección:

Fernando Sáez Domingo y Equipo CTO

Ilustración de cubierta:

Txema Martínez Ávila

Ilustración de interior:

Jonathan Alejandro Pérez Barrón

Diseño de interiores:

Txema Martínez Ávila y Victoria Rivas Guerra

Algoritmos y otros gráficos:

Victoria Rivas Guerra

Maquetación e impresión:

Cañizares Artes Gráficas

Material digital:

Adaptación digital:

Óscar Díaz González, Adrián Gutiérrez Álvarez, Juan Carlos Quintero de Teresa y José Antonio Serrano Sánchez

Equipo multimedia:

Cecilia León Paraíso, María López Romero, Daniel Paraíso Frías, Beatriz Parrondo Jiménez y Miriam Rodríguez Paredes

Agradecimientos:

Asier Albarrán Rodríguez, Alba Bernad Sanz, Roxana Cerdá Cosme, Magdalena Espigares Rodríguez, Sergio Mata Redondo, Laura Miño Cifuentes, Laura Ponce Pastor, Vanessa Spranger Hierro y Audrey Carolina Vargas Velasco